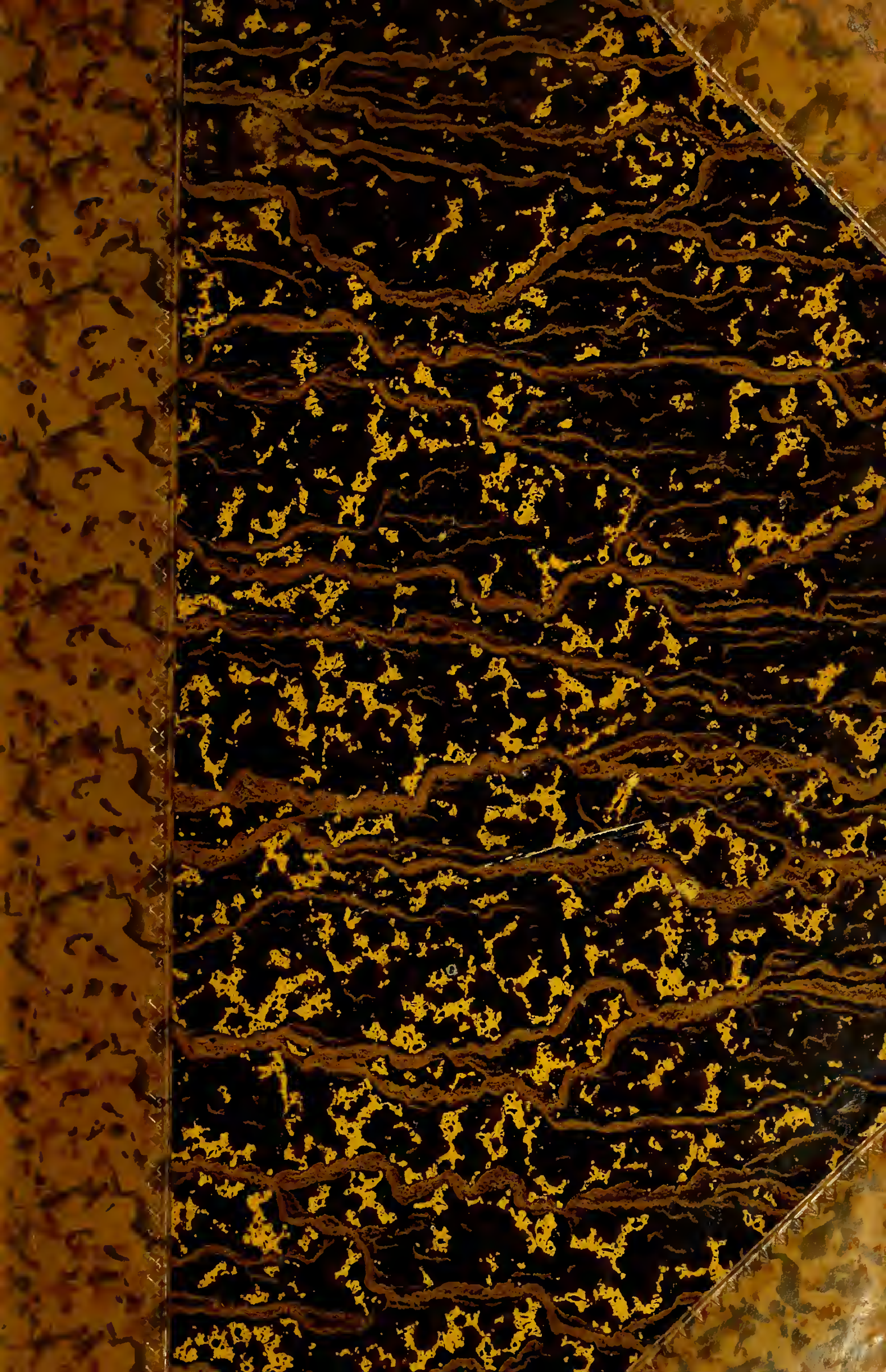


LES

NOUVEAUX HYPNOTIQUES

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE ET CRITIQUE

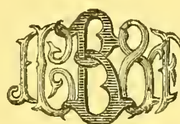
PAR

Georges HOUDAILLE

Docteur en médecine de la Faculté de Paris

Ancien externe des Hôpitaux

Médaille de bronze de l'Assistance publique



PARIS

LIBRAIRIE J.-B. BAILLIÈRE ET FILS

19, RUE HAUTEFEUILLE, 19

1893

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE :

M. LE PROFESSEUR CH. RICHET

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

A MES AMIS



AVANT-PROPOS



La première pensée que nous voulons exprimer au début de cette thèse, est une pensée de profonde reconnaissance pour M. le professeur Ch. Richet et pour nos maîtres dans les hôpitaux.

Nous remercierons tout d'abord M. le professeur Ch. Richet du grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse. Nous lui exprimons aussi toute notre gratitude, car c'est à ses avis que nous avons dû de traiter ce sujet, sujet intéressant par son côté scientifique et pratique. Nos expériences personnelles en particulier ont été faites dans son laboratoire de la Faculté de médecine : et il a bien voulu nous faire profiter de ses conseils éclairés. Si notre thèse peut offrir quelques points intéressants, c'est à lui que nous le devons.

Nous prions M. le professeur agrégé Polaillon de croire à toute notre reconnaissance; nous avons passé chez lui une année pleine d'enseignements pra-

tiques et utiles pour notre avenir. Nous n'oublierons jamais les marques de bienveillance qu'il n'a cessé de nous donner ; et nous lui exprimons tout l'attachement que nous lui avons voué en échange de l'intérêt qu'il nous a toujours témoigné.

L'année que nous avons passée chez M. le professeur agrégé Rigal restera comme un souvenir ineffaçable dans notre cœur et notre esprit. Non seulement nous nous sommes formé à son remarquable enseignement, mais nous avons profité aussi de ses conseils bienveillants, paternels qui ont été et qui seront toujours pour nous le guide le plus sûr dans notre vie médicale. De cet enseignement si précieux, de cette direction si élevée qu'il a voulu donner à notre éducation scientifique, il se dégagera toujours pour nous un sentiment de profonde reconnaissance.

Nous avons eu la bonne fortune d'accomplir notre première année d'externat chez notre regretté maître M. le docteur Desnos, médecin de la Charité, enlevé si rapidement au respect et à l'affection de ses élèves. Nous n'oublierons jamais qu'il fut le premier à nous initier à la clinique et à la thérapeutique, et qu'il mit une bienveillance toute particulière au service de notre jeunesse. C'est un hommage ému de profonde gratitude que nous adressons à son souvenir.

Nous n'oublierons pas de remercier M. le professeur agrégé Gaucher qui a bien voulu nous mettre à même de recueillir plusieurs observations dans son service à Saint-Antoine. Nous avons reçu auprès de lui le meilleur accueil.

Nous remercierons aussi M. le docteur Héricourt et M. le docteur Langlois, chef du laboratoire de Physiologie, de la bonne grâce qu'ils ont mises à nous communiquer leurs observations.





INTRODUCTION



Différentes substances nouvelles hypnotiques ont été introduites récemment dans la thérapeutique. Aucune étude critique d'ensemble n'en a été faite, croyons-nous ; il nous a paru intéressant de choisir cette étude et d'en faire le sujet de notre thèse, en y joignant quelques expériences personnelles.

Dans cette étude, nous laisserons de côté les médicaments admirablement étudiés et connus comme la morphine, le chloral et le bromure de potassium. Nous parlerons successivement du chloralose, du sulfonal, de la paraldéhyde, de l'hydrate d'amylène, du méthylal, de l'hypnone ou acétophénone, du chloralamide, du chloral-antipyrine, de l'uréthane, de l'hopéine, de l'hyoscine ; enfin nous dirons un mot de l'ural, du somnal, du butyl-chloral, du croton-chloral et de l'acide trichloracétique.

Nous étudierons d'abord séparément ces différents corps, puis comparativement.

Dans l'étude séparée, nous ferons sommairement 1° l'étude physiologique, 2° l'étude clinique et thérapeutique de chacun. Ce sera là notre premier chapitre. Notre second chapitre comprendra les expériences que nous avons faites au laboratoire de physiologie de M. le professeur Ch. Richet. La critique comparée des hypnotiques que nous aurons traités fera l'objet de notre troisième et dernier chapitre.

Mais il faut nous entendre tout d'abord sur une question de synonymie. Qu'est-ce que les narcotiques, les hypnotiques et les somnifères? Les narcotiques sont des médicaments qui amènent le narcotisme, état qui se distingue du sommeil en ce qu'il constitue un état pathologique. Le sommeil, au lieu d'être calme, continu et d'une durée limitée, ressemble soit à la torpeur des fièvres adynamiques, soit au coma; dans ce dernier cas, il y a turgescence de la face et injection de la conjonctive. Au réveil, la tête est lourde, les membres pesants; il y a des hallucinations, des nausées, des vomissements, La belladone, le tabac, le datura sont des exemples de narcotiques. Mais il ne faut pas confondre le narcotisme que nous venons de définir avec la narcose qui nous servira souvent comme synonyme de sommeil.

Les hypnotiques et les somnifères, sous deux noms différents, désignent la même classe de médicaments. Les hypnotiques et les somnifères sont des substances qui procurent le sommeil et quî ont pour vertu principale et presque unique cette qualité somnifère.

Il faut distinguer soigneusement les médicaments

anesthésiques et analgésiques des somnifères. L'anesthésie (α privatif, αισθησις sensibilité) est la perte de la sensibilité, dans cet état les excitations extérieures ne peuvent plus être perçues par le système nerveux. Elle diffère de l'analgésie en ce que celle-ci est seulement la perte de la sensibilité à la douleur ; bien entendu les anesthésiques sont analgésiques, mais le contraire n'est pas vrai. Les hypnotiques eux, ont comme caractère propre de provoquer le sommeil, nous l'avons dit, ils se distinguent donc et doivent se distinguer des anesthésiques et des analgésiques sous peine de la confusion la plus grande.

En résumé, certains médicaments abolissent la sensibilité générale, ce sont les anesthésiques, ou la sensibilité à la douleur, ce sont les analgésiques; d'autres provoquent le sommeil, ce sont les hypnotiques ou somnifères.

D'ailleurs nous ne classerons pas les somnifères, car ce caractère du sommeil est suffisant, et nous connaissons trop peu les phénomènes physiologiques du sommeil pour oser faire une classification quelconque.

Pourtant nous donnerons la classification de T. Lander Brunton (1).

1° *Alcools :*

Hydrate d'amylène ;

2° *Ethers hypnotiques :*

Méthylal ;

Sulfonal ;

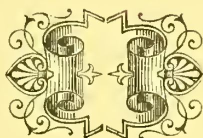
(1) *Introduction to modern therapeuties*, 1892, p 130.

3° *Aldéhydes hypnotiques et dérivés d'aldéhyde :*

Paraldéhyde ;
Chloral,
Bromal ;
Iodal ;
Butyl-chloral ;
Hypnone ;

4° *Hypnotiques dérivés de l'urée :*

Uréthane ;
Chlaralamide.





CHAPITRE PREMIER



CHLORALOSE



Au mois de janvier 1893, MM. Hanriot et Ch. Richet (1) présentaient leurs premières recherches sur un nouveau corps, entrevu avant eux par Hefter (2) : « En cherchant des substances qui soient de nature par leur dédoublement graduel, à donner lentement du chloral dans l'organisme, nous avons d'abord étudié les chloralides, et en particulier la chloralide lactique. Mais contrairement à nos prévisions, la chloralide lactique n'a aucune propriété hypnotique. Elle

(1) *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 1893. p. 63.
(2) *Berichte der deustchenchemischen gesellschafft*, 1889, p. 1050.

produit des troubles graves; attaques épileptiformes avec sécrétion bronchique intense et asphyxie. Nous avons au contraire obtenu d'excellents résultats avec un corps qui résulte de la combinaison du chloral avec le glucose, anhydrogluco-chloral que nous proposons d'appeler chloralose. Ce corps avait déjà été indiqué par Hefter qui en avait décrit quelques propriétés, mais qui ne l'ayant sans doute pas obtenu à l'état de pureté suffisante l'avait considéré comme très toxique » (1).

Propriétés chimiques. — On prépare le chloralose de la manière suivante : on mélange dans un matras quantités égales de chloral anhydre et de glucose sec et on chauffe à 100° pendant une heure. Le tout se prend par refroidissement en une masse épaisse que l'on traite par un peu d'eau puis par de l'éther bouillant. En reprenant les parties solubles dans l'éther, puis en les additionnant d'eau et en distillant cinq à six fois avec de l'eau jusqu'à ce que tout le chloral ait été chassé, on obtient finalement un résidu dont on peut séparer par des cristallisations successives un corps, peu soluble dans l'eau froide, assez soluble dans l'eau chaude et l'alcool, et, un corps B difficilement soluble même dans l'eau chaude. MM. Hanriot et Ch. Richet proposent d'appeler chloralose le corps A et parachloralose le corps B.

(1) En dehors de la bibliographie que nous indiquerons, nous nous inspirerons des communications de MM. Hanriot et Ch. Richet : *Comptes rendus de la Société de biologie*, *1893*, *p. 1-7*, *p. 109-113*, *p. 129-133*.

Le chloralose cristallise en fines aiguilles qui fondent de 184° à 186°, il se volatilise sans décomposition dans le vide et, d'après son analyse, il répond à la formule $C^8 H^{11} Cl O^6$. Contrairement à l'opinion de Hefter, traité par la potasse, il ne donne pas de glucose.

La parachloralose cristallise en belles lamelles nacrées qui fondent à 229° et subliment vers 250°. Avec l'acide sulfurique, on obtient un composé disulfurique et avec l'anhydride acétique un composé tétracétylé.

D'après les renseignements inédits que nous ont fournis MM. Hanriot et Ch. Richet, si l'on additionne une solution bouillante de chloralose d'un peu de potasse, puis de chlorure de benzoyle, il se produit un précipité qui est son dérivé tétrabenzoyté. Ce corps est complètement insoluble dans l'eau et cristallise dans l'alcool en belles aiguilles fusibles à 138° solubles dans l'alcool, le chloroforme et l'éther.

Cette insolubilité du dérivé A benzoylé permettra de doser facilement le chloralose éliminé par les urines. On ajoutera à l'urine un peu de potasse, puis, après filtration, du chlorure de benzoyle et on pèse le précipité formé à l'ébullition qui est du benzoyl-chloralose.



I. — EFFETS PHYSIOLOGIQUES

« Les effets physiologiques du chloralose sont très intéressants, disent MM. Hanriot et Ch. Richet ; car c'est une substance qui a deux effets qui paraissent contradictoires. Elle est hypnotique et elle augmente l'excitabilité de la moelle épinière. »

Doses toxiques et physiologiques. — Le chloralose commence à manifester son action hypnotique aux doses suivantes, ramenées à l'unité de poids, c'est-à-dire au kilogramme d'animal, 0,2 à 0 gr. 1 pour le chien ; 0,005 pour le chat ; 0,01 pour l'oiseau, ces doses très faibles montrent que le chloralose est une substance bien plus active que le chloral qui, à cette dose est inefficace ; et on peut en conclure que le chloralose n'agit pas par son dédoublement en chloral, puisque 0,02 de chloralose ne peuvent en se dédoublant totalement donner que 0,01 de chloral.

Voici le tableau indiquant les doses actives minima hypnotique et mortelle chez le chien, le chat et l'oiseau. Ce tableau, qui est le résumé des tableaux dressés par MM. Hanriot et Richet, est emprunté à la thèse de M. Golbenberg (1).

(1) Goldenberg. *Thèse Paris*, *1893*, p. 34.

Chien.

	Voie stomacale	Injection intra-vein.
	—	—
Dose active minima.........	0,1	0,02
— hypnotique.......	0,5	0,05
— mortelle.........	0,6	0,13

Chat.

Dose active minima..........	0,005	0,005
— hypnotique.......	0,05	0,05
— mortelle.........	0,06	0,06

Oiseau.

Dose active minima..........	0,01	0,01
— hypnotique minimum	0,015	0,015
— — maximum	0,05	0,05
— mortelle.........	0,06	0,06

Nous remarquerons que le chat et l'oiseau les doses actives minima, hypnotique et mortelle sont les mêmes en ingestion stomacale ou en injection intra-veineuse. Chez le chien au contraire, les doses actives minima et les doses mortelles sont différentes pour la voie stomacale et la voie intra-veineuse.

Chez l'homme on a donné des doses élevées. M. Féré (1) a été jusqu'à 2 gr. 25, et pourtant à cette énorme dose, il ne s'est produit aucun phénomène d'in-

(1) *Bull. médic.*, *1893*, p. 129.

toxication. Dans leurs premiers essais, MM. Hanriot et Ch. Richet avaient absorbé le chloralose à doses croissantes de o gr. o5 à o,75 et n'avaient constaté aucun effet toxique.

Système nerveux. — Le chloralose donne lieu à des phénomènes très nets du côté du système nerveux, o gr. 25 par kilogramme, par la voie stomacale chez le chien amènent des mouvements incertains au bout d'une heure et demie ; on dirait un chien qui a subi une opération cérébrale. Il n'y a pas de véritable sommeil, et l'animal marche la tête basse, et insouciant. Il se heurte à tous les obstacles qu'il rencontre et parfois s'arrête contre eux, sans prendre un autre chemin. N'est-ce pas la maniére d'être des chiens qui ont subi une double extirpation de la région du pli courbe ; cette ressemblance continue pour les changements qui surviennent dans les sensations optiques. MM. Hanriot et Richet ont constaté que les chiens, à la dose de o gr. 25 par kilogramme et par voie stomacale, conservent toute leur intégrité motrice, mais ils ont perdu la faculté de reconnaître les objets qu'on leur présente, sans cesser de les voir pourtant et de marcher au milieu des obstacles. Ils poursuivent des lapins par leur adorat intact, mais ils n'arrivent pas à les saisir, bien que les lapins soient près d'eux ; ils les voient sans les reconnaître. C'est de la *cécité psychique*.

A la dose de o gr. 35, on observe des troubles de l'intelligence et de la motilité. Ils ne répondent pas aux appels, ils ne se plaindront pas sous les coups, bien qu'ils ne soient pas anesthésiés. par impassibilité

et indifférence. Ils présentent de l'incoordination des mouvements et finissent par tomber comme une masse inerte. Ils prennent alors l'attitude semblable à celle des chiens qui ont subi une destruction des zônes du pli courbe : les pattes antérieures sont étendues symétriquement, les pattes postérieures croisées de façons diverses, la marche se faisant sur la face dorsale.

A la dose de 0 gr. 50, sommeil profond et calme ; l'animal ronfle et dort 5, 7, 8 heures jusqu'à 24 heures. Le chien ne présente aucune espèce de trouble à son réveil. A cette dose et avant le sommeil, la sensibilité générale et la sensibilité à la douleur surtout sont diminuées. Pendant le sommeil, la sensibilité est très diminuée ; et, à une dose un peu plus forte, elle disparaît complètement. L'animal est alors anesthésié, la sensibilité générale étant abolie. On peut pratiquer sur lui une opération sanglante. En outre, sur les chiens et surtout sur les chats, on obtient une curieuse dissociation de la sensibilité, qui permet de conclure que la conscience des excitations douloureuses dans l'empoisonnement par le chloralose a complètement disparue : pas de réaction de la part de l'animal si on lui pince la patte, réaction au contraire si on produit brusquement un bruit près de lui. Les reflexes sont exagérés.

C'est ce que nous avons pu observer nous-mêmes dans trois nouvelles expériences faites devant nous dans le laboratoire de M. le professeur Richet.

Un chien de 12 kil. 5 reçoit rapidement en injection hypodermique 125 centimètres cubes d'une solution

de chloralose à 10 gr. par litre. Nous notons d'abord une agitation extrêmement vive, puis le sommeil survient avec la dissociation de la sensibilité.

Nous faisons la même remarque sur un chien de 10 kil., qui prend 2 gr. de chloralose dans du lait.

Il est pris d'abord d'une agitation très grande, puis il finit par tomber dans une sorte de sommeil avec excitabilité reflexe manifeste. Puis il s'endort.

Enfin, on donne à un chien de 9 kil. 300, 2 gr. 75 de chloralose. Au bout d'une heure et demie, il est pris d'une sorte de somnolence dont on peut cependant le tirer facilement; il se met à marcher alors, mais il manque de vivacité et le train postérieur semble le porter plus difficilement. Au bout de trois heures, il s'endort, mais on peut le tirer, par de vives excitations, de son sommeil; il présente le tableau d'un animal ivre. Il faut dire que ce chien avait reçu auparavant, pendant plusieurs jours, du chloralose; et cette longueur à s'endormir tenait peut-être à un commencement d'accoutumance.

Le chloralose agit surtout sur la substance grise cérébrale dont il diminue les propriétés. Dans trois expériences, MM. Henriot et Ch. Richet ont mis à nu le gyrus rectus et ont recherché l'excitabilité nerveuse par l'électricité. On sait qu'à l'état normal, la substance grise corticale est plus excitable que la substance blanche sous-jacente, Or, chez un animal soumis au chloralose, MM. Hanriot et Ch. Richet ont trouvé que la substance blanche est bien plus excitable que la substance grise. Cela prouve que l'excitabilité de

l'écorce grise a été diminuée par l'action du chloralose ; c'est sur ces couches corticales cérébrales qu'il agit, laissant intact le bulbe et la moelle, d'où troubles de l'intelligence, de la volonté, troubles de la sensibilité générale que nous avons constatés plus haut chez les animaux cités. Quant aux troubles de la motilité, ils sont plutôt sous la dépendance du bulbe que de la moelle. La moelle est respectée, en effet, si bien que nous avons pu citer plus haut la dissociation de la sensibilité tactile et de la sensibilité à la douleur, l'animal se trouvant dès lors dans le même état que s'il était privé de cerveau.

Le chloralose est donc un médicament éminemment psychique, puisqu'il possède une action élective sur certaines parties de l'écorce du cerveau. Il faut une plus forte dose pour obtenir le sommeil que pour produire la cécité psychique, de même que la dose qui produit l'anesthésie diffère de celle qui produit l'effet hypnotique. Les effets chloralosiques sont presque instantanés dans l'injection intra-veineuse et sous-péritonéale et bien plus lents par l'ingestion stomacale.

Tube digestif. — Le système digestif ne subit aucune action fâcheuse sous l'influence du chloralose; il résulte plutôt des observations prises sur l'homme que souvent on a noté une augmentation de l'appétit chez les malades faisant usage de chloralose, et jamais on n'a constaté de nausées, de vomissements, de constipation ou de diarrhée.

Respiration et cœur. — Dans les intoxications par le chloralose chez les animaux, voici les modifications

respiratoires qui se produisent. Pendant le sommeil chloralosique, la respiration se ralentit, sans que la température baisse d'une manière notable.

Quand un animal est endormi par une dose assez forte de chloralose, si tout est parfaitement calme autour de lui, la respiration se ralentit d'abord, puis elle s'arrête pendant un temps assez long ; tout à coup se produit une inspiration profonde, suivie presque aussitôt d'une seconde inspiration semblable ; puis l'animal cesse de nouveau de respirer jusqu'à ce que deux inspirations semblables aux précédentes se produisent de nouveau, et ainsi de suite. Ce phénomène qui s'observe facilement et constamment avec le chloralose a été noté parfois, mais bien plus rarement dans le sommeil morphinique ou chloralique. Si, au contraire, on fait du bruit autour de l'animal endormi par le chloralose, si on agite la table sur laquelle il repose, la respiration périodique ne se produit pas et on n'observe que de la respiration ralentie.

Voici comment M. Ch. Richet explique la respiration périodique. Dans le sommeil chloralosique, les couches grises corticales ne fonctionnent pas, par conséquent, n'excitent pas le bulbe et ne provoquent pas la respiration qui ne se produit alors que quand le bulbe est excité par du sang désoxygéné. Quand, au contraire, soit un bruit, soit un mouvement excite l'animal, la substance grise cérébrale fonctionne de nouveau et la respiration reprend sans son influence.

De toutes les expériences faites par MM. Hanriot et Ch. Richet sur les animaux, il résulte que le chloralose

présente ce grand avantage sur la plupart des hypnotiques de ne produire aucun abaissement de la pression sanguine ; il ne possède aucune action fâcheuse sur le système circulatoire.

Un chien plongé dans le sommeil avec la dose forte de 0 gr. 6 par kilogramme, conserve la pression sanguine de 18 centimètres de mercure (1).

Nous avons été témoins de deux nouvelles expériences faites dans le laboratoire de M. Richet, elles confirment l'avantage du chloralose de ne produire aucun abaissement de la pression.

On injecte à un griffon de 12 kilogrammes 125 cent. cubes d'une solution de chloralose à 10 grammes par litre, soit 0 gr. 10 de chloralose par kilogramme. L'animal est pris d'abord d'une vive agitation suivie de calme, de sommeil et d'insensibilité à la douleur. On prépare alors la carotide pour prendre la pression. Celle-ci est estimée à 18 cent. cubes de mercure par M. Richet. Le manomètre est mis à 17,2, on enlève la pince de la carotide et aussitôt la pression marque 18 cent. cubes de mercure. Le chloralose n'avait modifié en rien la pression.

Le 9 juin, une seconde expérience est faite par M. Richet, en présence de MM. Brown-Séquard et Chauveau. On injecte à un chien de 9 kilogr. 200 110 cent. cubes d'une solution de chloralose à 10 gr. par litre, le sommeil arrive rapidement après une période d'agitation. Quarante-cinq minutes après, les

(1) *Goldenberg*. Loc. cit.

assistants arrivent et on injecte encore à l'animal 130 cent. cubes de la même solution de chloralose. On prépare alors le chien pour expérimenter l'excitation électrique cérébrale. A ce moment, il se produit une hémorrhagie de 50 grammes; la température, qui était normale, tombe à 36°1. M. Richet excite alors le gyrus rectus à travers la dure-mère et le gyrus rectus directement au moyen de la bobine; la pression, qui variait avant entre 15 et 16 cent. cubes de mercure, monte à 18 cent. cubes, en même temps que les battements du cœur s'accélèrent pendant tout le temps de l'excitation et donnent un graphique très net. M. Richet appelle l'attention des assistants sur l'insensibilité absolue de l'animal à la douleur (on peut lui tenailler et lui arracher les orteils impunément) et la conservation des réflexes au moindre choc donné à la table d'expérience. Un drapeau planté dans le cœur montre qu'il continue à battre régulièrement, même après ces doses énormes de chloralose, tandis que l'on est obligé de faire la respiration artificielle.

La chloralose n'a aucune action défavorable sur les fonctions du cœur; lorsqu'on fait prendre aux animaux des doses mortelles, le cœur meurt en dernier. La mort se produit par l'arrêt de la respiration et si on pratique la respiration artificielle, le cœur conserve pendant longtemps sa fonction normale.

Dans une expérience, 0 gr. 35 de chloralose par kilogramme ont été donnés à un chien en injection intra-veineuse. Les battements du cœur sont réguliers jusqu'au début de l'asphyxie par arrêt respiratoire. Le

cœur commence à se ralentir. On fait la respiration artificielle et le cœur se remet.

A un autre chien on injecte en une heure un quart o gr. 38 de chloralose. La respiration se ralentit progressivement, à mesure que les doses augmentent, mais le rythme cardiaque reste intact, si bien qu'on arrive à avoir une seule respiration pour cinquante révolutions cardiaques. On pratique alors la respiration artificîelle pendant laquelle les battements du cœur restent toujours réguliers.

MM. Hanriot et Ch. Richet ont mis en évidence l'innocuité absolue du chloralose snr le cœur, même à dose très forte. Ils donnent o gr. 34 de chloralose par kilogramme à un chien. Sommeil. Ils mettent à nu le cœur et ils obtiennent un tracé indiquant les contractions excessivement fortes du cœur et leur ralentissement évident sous l'influence de l'excitation du pneumogastrîque.

En résumé, le chloralose ne produit sur le cœur et le système vasculaire aucune influence défavorable. Les battements du cœur restent toujours réguliers et la pression sanguine n'est pas abaissée. Sur la respiration il diminue sa fréquence à petite dose ; à forte dose, il y a ralentissement progressif de la respiration, puis arrêt.

Température. — Le chloralose n'influence pas la température autant que le chloral, ce qui s'explique par la conservation des fonctions médullaires, fonctions que le chloral abolit. Pour Ugolino Masso (1),

(1) *Ac. méd. de Genève*, in *Gassetta degli ospédali* 1893.

la température baisserait au début, pour monter au dessus de la normale, aussitôt l'animal réveillé.

Le chloralose possède des propriétés anesthésiques et hypnotiques qui sont intéressantes au point de vue de la physiologie expérimentale. Ces effets obtenus soit par la voie stomacale, soit par la voie intra-veineuse, n'empêchent pas la conservation des reflexes, ce qui est un grand avantage du chloralose sur les autres anesthésiques. Les reflexes vasculaires sont également intacts. Or, c'est pour étudier ces reflexes qu'on emploie habituellement le curare, poison qui n'abolit pas la sensibilité, On n'a pas cet inconvénient en employant le chloralose en physiologie expérimentale et on ne se trouve pas dans la nécessité de trachéotomiser les animaux comme avec le curare.



II. — EFFETS CLINIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

Accumulation. — Les recherches faites cliniquement chez l'homme montrent que le chloralose ne s'accumule pas et s'élimine assez vite. MM. Hanriot et Ch. Richet donne 15 grammes de chloralose en trois jours à une chienne de 11 kilogrammes, Le lendemain de la dernière dose, elle est tout à fait remise. A une autre chienne de 8 kilogrammes, ils donnent 176 grammes de chloralose en l'espace de deux mois

et huit jours, elle a semblé n'être nullement incommodée au point de vue des effets accumulatifs. A un coq de 1.980 grammes, ils donnent 1 gramme en dix jours, ce coq ne semble pas malade.

Accoutumance. — Les observations cliniques nous donnent un exemple frappant du peu d'accoutumance qui se produit chez l'homme. Cependant chez le chien que nous venons de citer et qui prit 176 grammes de chloralose en deux mois et huit jours, il y eut des effets manifestes d'accoutumance.

Pour nous en convaincre, il suffit de reproduire l'observation de ce chien, de Kiki, qui se trouve dans la thèse de M. Goldenberg : et nous croyons, à ce propos, que M. Goldenberg a fait une erreur en prenant cette observation comme un exemple de non accoutumance.

Kiki, chienne bulle, pesant 8 kilogrammes, prend du 23 janvier jusqu'au 10 février, tous les jours sans exception, 2 grammes de chloralose. La chienne ne paraît pas malade, son poids reste le même. Le 10 février, on lui administre comme d'habitude sa dose de 2 grammes de chloralose et à un autre chien pesant 10 kilogrammes, la dose de 2 gr. 50. En comparant les effets produits chez les deux chiens, on remarque qu'ils sont un peu plus accentués chez le second que chez Kiki. A partir du 11 février et jusqu'au 18, Kiki prend 2 gr. 50.

Du 18 février au 24 février, elle prend 3 grammes. Les effets paraissent trop forts. Alors on suspend le chloralose le 25 et le 26. Le 27, on lui donne 2 gr. 50. Le 28, la même dose. Elle pèse 8 kilogrammes, c'est-à-dire le même poids qu'au début. On continue cette même dose jusqu'au 6 mars.

A partir de cette date, elle prend 3 grammes par jour jusqu'au 1er avril (sauf le 10 et le 11 mars). Son poids est de 8 kil. 700 le 17 mars.

Le 1er avril, elle pèse 8 kil. 500. Au moment, on donne à un autre chien 3 grammes de chloralose ; Kiki est à peine prise, tandis que l'autre est très malade et ressent les effets encore le lendemain. Depuis le 18 avril, on lui administre pendant quatre jours 3 gr. 25 de chloralose ; le premier jour elle est un peu prise, mais les effets des jours suivants deviennent de moins en moins marqués.

Observations cliniques et thérapeutiques. — Nous empruntons à la thèse de Goldenberg les observations suivantes qui y sont relatées et que nous mettrons sous la forme de tableau :

MALADIE	DOSE	SOMMEIL	OBSERVATIONS
Tuberculose pulmon. (Marie).	g. 0 20	Toute la nuit.	Pas de toux nocturne.
Tuberculose 3e degré (Goldenberg).	0 30 en 2 fois	Toute la nuit.	Pas de toux nocturne.
Tuberculose 1er degré (Marie).	0 40	10 heures.	
Tuberculose 2e degré (Goldenberg).	0 20 à 0 40	Toute la nuit.	Sommeil agité. Quelq. troubles de la vue.
Tuberculose 2e degré (Goldenberg).	0 15 à 0 40	Toute la nuit.	Appétit meilleur.
Bronchite aiguë nerv. (Dr Renouard).	0 20	3 heures.	
Emphysème, toux, dyspnée (Marie).	0 20	Toute la nuit.	Mieux que d'habitude.
Bronchite aiguë, toux. (Dr Renouard).	0 40	8 heures.	Toux nocturne sans réveil.
Bronchite chron. asystolie légère (Marie)	0 10	Pas de somm.	Crainte d'une dose plus forte.
Insomnie, suite de grippe (Beretta).	0 30	Toute la nuit.	Sommeil profond.
Tuberculose pulmon., chlorose (Marie).	0 20	Toute la nuit.	Un accès de somnambulisme.
Tuberculose pulmon., cachexie (Goldenberg)	0 15 à 0 30	8 heures.	Appétit bon.
Neurasthénie, insomnie (Goldenberg)	0 10 à 0 30	De 6 à 10 h.	
Neurasthénie, insomnie (Légard).	0 20	Toute la nuit.	Cessation dé bouffées congestives.
Tabes avec crises douloureuses (Goldenb.).	0 30	De 7 h. à 8 h.	
Tabes. Insomnie malgré doses journalières de 2 gr. chloral. (Goldenberg).	0 30	6 h. à 7 h.	Le mat. plus gr. difficulté dans la marche.
Hystérique. Rhumatisme aigu. Fièvres. Délire. Hallucinations (Goldenberg).	0 30	4 heures.	Cécité absolue temporaire.
Hystérique. Phlegmon. Vomissements incoercibles (Gold.).	0 30 0 50 le lendem.	8 heures. Pas de somm.	
Vomissements hystériques (Marie).	0 20	7 heures.	
Hystérie. Métrite chronique (Marie).	0 20	Toute la nuit.	

MALADIE	DOSE	SOMMEIL	OBSERVATIONS
Grande hystérique (Féré).	g. 1 3 jours 0 75	Pas de somm. 12 heures.	
Grande hystérie (Féré).	0 60 à 1 50	6 heures.	
Grande hystérie (Féré).	0 50 1 50 2 25	6 heures. 12 heures. Toute la nuit.	Mictions involont. Diminution de la contracture des membres Bon app.
Epileptique (Féré).	0 40	8 heures.	
Epileptique (Féré).	0 20 à 0 40	4 heures.	
Epileptique. Délire (Féré).	1 50	Très bon som.	
Dyspepsie. Neurasthénie (Goldenberg).	0 10 à 0 20	De 7 à 8 h.	Amélior. de l'appétit.
Insomnie (Goldenberg).	1 50	8 heures.	
Insomnie (Marie).	0 40 0 20	8 heures. 8 heures.	
Céphalalgie intolérab. (Goldenberg).	0 50	Profond.	Réveil dispos. Plus de céphalalgie.
Cauchemars à la suite de chloroformisation pour opération. (Dr Renouard).	0 40	Toute la nuit.	
Insomnie suite de fatigue (Beretta)	0 20	Toute la nuit.	
Sommeil agité pénible (Moutard-Martin).	0 30 à 0 40	7 à 8 heures.	Réveil avec allègem. de toutes les facultés
Insomnie (Moutard-Martin).	0 40	8 heures.	Réveil agréable.
Dothienentérie au 35e jour (Marie).	0 40	Toute la nuit.	Sommeil profond.
Opérée de salpingite (Dr Renouard).	0 40	Toute la nuit.	
Insomnie habituelle (Moutard-Martin).	0 40	8 heures.	
Mitral et aortique. Suffocation (Segard).	0 40	8 heures.	Cessation des sympt. angoisants.
Myocardite. Suffocat. (Segard).	0 40	8 heures.	Cessation des suffoc.
Athérome cardiaque. Dyspnée (Marie).	0 40	5 heures.	Sensation de mieux.

MALADIE	DOSE	SOMMEIL	OBSERVATIONS
Affection mitrale compensée (Goldenberg).	g. 0 20	6 heures.	Bon appétit.
Myocardite. Asystolie. (Goldenberg).	0 15 à 0 20	6 à 9 heures.	
Aortique et mitrale (Goldenberg).	0 15 à 0 30	4 heures.	Une fois tremblement des mains
Infection puerpérale. Pleurésie gauche (Moutard - Martin).	0 30	10 heures.	
Rhumatisme aigu (Moutard-Martin).	0 30	9 heures.	
Rhumatisme muscul. (Goldenberg).	0 75	5 heures.	Douleurs atténuées.
Amygdalite subaiguë (Marie).	0 20	9 heures.	
Anémie avec névralg. (Moutard-Martin).	0 30	Toute la nuit.	Appétit plus vif
Douleur névralgique atroce (Legard).	0 40	2e p. de la n.	Douleur persiste.
Vives douleurs de goutte (Legard).	?	Nul.	
Syphilis secondaire. Céphalée (Goldenb.).	0 30 à 0 50	Nul.	
Anémie tropicale. Gastralgie (Renouard)	0 20	Toute la nuit.	
Abcès froid. Cachect. (Goldenberg).	0 50	7 heures.	Une seule fois soubr. nocturnes.
Chloro-anémie. Céphalalgie (Goldenb.)	0 15 à 0 30	Toute la nuit.	Une seule fois soubr. nocturnes.
Anémie. Gastralgie. (Moutard-Martin).	0 30	5 heures.	Nulle douleur gastriq.
Alcoolique. Insomnies prolongées (Moutard-Martin).	0 40	7 heures.	Pas de cauchemars. Somnolence matutin.
Alcoolique. Irritation mentale (Marie).	0 40	T. la n. 1er j. Nul sec. jour.	
Paralysie alcoolique (Marie).	0 40	Nul.	
Chorée. Hystérie (Féré).	0 60 à 0 75	8 à 10 heures.	Dispar. des mouv. choréiques.
Tétanos (Grasset et Sacaze).	0 80 à 1 80	Bon	Diminution des contractures.
Paramyoclonus multiplex (Grasset et Sacaze)	jusq. 1 20	5, 6 et 9 h.	Diminution des mouvements spasmod.

M. Moutard-Martin s'appuie sur ses observations citées dans la thèse de M. Godenberg et résumée dans notre tableau et conclut :

1° Le chloralose est un hynnotique efficace à la dose de 0 gr. 30 et 0 gr. 40 ;

2° Il conseille deux cachets de 0 gr. 20, l'un une heure avant le moment où l'on désire s'endormir et le second au moment du premier réveil ;

3° Le sommeil est calme et sans rêves ;

4° Le sommeil se manifeste de une demi-heure à une heure après 0 gr. 20 ;

5° Le réveil à la suite du sommeil est complet, léger, sans lourdeur de tête ;

6° Le chloralose ne provoque aucun trouble de l'estomac. Quelques personnes accusent même un appétit meilleur après plusieurs jours de chloralose ;

7° Le chloralose n'exerce aucune action sur l'intestin et ne provoque pas de constipation :

8° Après avoir fait usage plusieurs jours de suite du chloralose et avoir obtenu le sommeil avec les caractères ci-dessus notés : on conserve, si on reste plusieurs jours sans en prendre, un sommeil moins bon qu'avec le médicament, meilleur qu'avant d'en prendre, et cela pendant une période de deux à quatre jours.

Ségard (1) s'appuyant sur les observations citées conclut que le chloralose n'a pas d'action analgésique ;

(1) *Comptes rendus de la Société de biologie*, 14 janvier 1893, p. 15.
(1) *Comptes rendus, Société de biologie*, 14 janvier 1893, p. 16.

que. même à dose minimum, c'est un hypnotique très fidèle. Il agit assez rapidement trois quarts d'heure à une heure après l'ingestion. Il ne provoque aucune lourdeur de tête et aucun trouble digestif.

M. Landouzy (1) en huit mois a donné le chloralose à 13 malades; 11 femmes et 2 hommes. La dose minima *pro noctu* a été 0 gr. 20; la dose courante *pro noctu* 0,30, parfois 0,40 : 0,20 dans la première partie de la nuit (vers 11 heures du soir, 3 heures au moins après le diner) et 0,20 données dans la seconde partie de la nuit quand la première dose n'a apporté qu'un court sommeil. Exceptionnellement, M. Landouzy a dû porter la dose à 0,60 : 0.30 à 11 heures du soir, 0.30 à 3 heures du matin. Toujours le médicament a été administré à des malades apyrétiques, sans lésions organiques viscérales appréciables, tous neurasthéniques à des degrés divers, chez lesquels les soporifiques classiquement employés échouaient même à fortes doses.

Chez 11 malades sur 13, le sommeil a été obtenu, de plusieurs heures, réparateur, calme, avec réveil facile, agréable, sans malaise et cela le plus souvent; quelquefois le sommeil, pour avoir été calme, a été suivi d'un réveil quelque peu pénible : lourdeur de tête, céphalalgie. vide dans la tête, inappétence, tous malaises en somme légers, ayant duré une heure après le réveil. Deux grandes neurasthéniques seulement ont présenté, sans lésion organique du cœur, et sous

(2) *Comptes rendus, Société de biologie*, 14 janvier 1893, p. 8.

l'influence de causes occasionnelles multiples et diverses ayant eu de la cardialgie et de la tachycardie, ils ont présenté, disons-nous, du froid aux extrémités, des vertiges, de l'oppression cardiaque, des menaces de syncope, des palpitations. D'ailleurs l'une et l'autre avaient poussé la dose *pro noctu* à o gr. 60 et cela en prenant la première dose de o gr. 30 moins d'une heure et demie après avoir mangé et la seconde dose moins de deux heures après la première. Le médicament a été donné en cachets avec un peu d'eau.

Le chloralose a paru à M. Landouzy, dans la série de prises effectuées par ses 13 malades (quelques-uns ont pris soit tous les jours, soit un jour sur deux, du chloralose pendant quatre à six semaines sans inconvénient), supérieur comme effet à moindre dose au chloral. Les inconvénieuts congestifs du chloralose vers la tête lui ont paru bien moindres que ceux du chloral.

M. Schoupe (1) a administré le chloralose à dose moyenne pendant huit jours à une neurasthénique qui avait de l'insomnie et des phénomènes dyspeptiques. Sous l'influence du chloralose, l'insomnie a cessé et en même temps les troubles gastriques se sont amendés. Il conclut qu'il ne faut pas craindre d'employer le chloralose dans les cas de dyspepsie d'originenerveuse ; car, en atténuant l'excitation nerveuse, il pourra fort bien améliorer les fonctions digestives.

MM. Grasset, Sacaze et Marselli (2) ont obtenu des

(1) *Bull. Soc. de biologie*, 25 février 1893.
(2) *Goldenberg*. Loc. cit.

résultats favorables chez douze malades atteints de neurasthénie, de manie de doute, de délire récurrent, etc.

Enfin tout récemment, MM. Marro et Lombroso ont fait une communication à l'Académie de médecine de Turin (3). Ils ont chez les aliénés obtenu d'excellents résultats. Dans 15 observations concernant des aliénés, des malades atteints de *delirium tremens*, de fureur hypocondriaque, de lypémanie avec hystérie, ils ont noté que le chloralose procurait le sommeil aux doses de 0,25 centigr., puis ils ont été obligés de pousser la dose jusqu'à 0,50 centigr. Ils ont noté un abaissement constant de la température de 9 dixièmes de degré. Il y a eu diminution de la quantité d'urine dans deux cas et de l'augmentation dans tous les autres cas. Dans un cas, l'urée a été trouvée diminuée, dans tous les autres cas elle a augmenté. Il y a eu diminution constante des chlorures. MM. Marro et Lombroso ajoutent qu'en résumé, le résultat intéressant est que le sommeil amené par le chloralose est un sommeil physiologique.

Lombroso dit qu'Egli ne croit pas à l'innocuité du chloralose, il aurait observé, à la dose de 0,25 centigr. des tremblements, une perte complète de la mémoire et à 0.50 centigr., dans un seul cas, un prurigo assez intense. Lombroso répond que de tels inconvénients peuvent être évités en fractionnant les doses et qu'il faut noter que cet hypnotique ne présente pas les inconvénients du chloral.

(3) *Riforma medica*, juin 1893.

Le professeur Maragliano (1) a donné des résultats et des conclusions intéressantes touchant l'emploi du chloralose dans les cas de névropathie. A l'Académie de médecine de Gênes, il apporte les résultats obtenus sur 101 malades auxquels il a administré le chloralose.

Après avoir constaté l'effet hypnotique de ce médicament, il expose les troubles nerveux qu'il a observés. Du hoquet (un cas), des tremblements généralisés (un cas). Des spasmes cloniques des membres supérieurs, spasmes cloniques avec perte de connaissance, spasmes cloniques généralisés sans perte de connaissance et des phénomènes de somnambulisme pendant et en dehors du sommeil.

D'après le professeur italien, le chloralose posséderait une précieuse faculté, dont on pourrait faire une application utile en pratique : en provoquant les manifestations d'une névropathie latente, il serait un précieux réactif de ces maladies.

A l'appui de son opinion, il cite les observations suivantes. Dans sa clinique, il avait une malade atteinte d'une hystérie grave qui présentait tous les jours des convulsions épileptiformes. A côté d'elle, trois malades, qui la voyaient tous les jours, depuis plusieurs mois, n'ont jamais présenté aucune manifestation névropathique ; mais en se trouvant sous l'action du chloralose, il leur suffisait de voir une seule attaque pour

(1) *Cronaca della clinica medica di Genava*, 1892 et 93, n° 11, p. 105-171, et *Goldenberg*, thèse.

avoir des convulsions. Deux malades étaient voisines de lit. Une d'elles commençait à avoir des tremblements généralisés, aussitôt qu'elle entendait le hoquet de l'autre.

Chez trois malades sans antécédents névropathiques et qui, examinées spécialement, n'ont présenté aucun stigmate d'hystérie, on a pu produire les trois stades caractéristiques de l'hypnotisme ; la léthargie, la catalepsie et le somnambulisme, après l'administration du chloralose.

Le chloralose détermine d'après Marigliani une perturbation dans l'innervation vaso-motrice. Il produit une constriction des vaisseaux périphériques qui se manifeste 20 ou 25 minutes après l'administration du médicament. Cette constriction est en rapport avec les doses ingérées, plus fortes avec les grandes doses qu'avec les doses minimes.

Observations nouvelles. — Nous avons pu réunir quelques observations sur l'action thérapeutique du chloralose, elles confirment les résultats ci-dessus mentionnés.

Observation I (professeur Pinard). — Femme de 24 ans. Rétrécissement aortique, légères syncopes pendant sa grossesse. Accouchement au forceps. Le lendemain, température à 37°4, pouls à 100.

Le surlendemain 21 avril, on lui applique 20 ventouses sèches et on lui administre 20 centigrammes de chloralose. Sommeil excellent pendant toute la nuit, les nuits précédentes

ayant été mauvaises, réveil agréable sans aucun trouble. Le pouls est bon, les battements du cœur se sont régularisés.

30 avril, 0 gr. 10. Sommeil réparateur, réveil facile et agréable.

31 avril, 0 gr 10, même résultat.

Observation II (clinique de M. Pinard, personnelle). — Femme de 33 ans, toujours bien portante. Six accouchements normaux. De nouveau enceinte de 8 mois 1/2, grossesse gémellaire. Douleurs lombaires nocturnes qui l'empêchent de dormir depuis trois semaines. Insuffisance mitrale, dont elle prétend n'avoir jamais souffert, arythmie, pouls faible et dépressible.

20 mai, 0 gr. 20 de chloralose. Résultat nul.

21 mai, 0 gr. 20 de chloralose. Sommeil tranquille ayant duré 8 heures. Réveil facile et sans troubles. Les douleurs ombaires ont presque disparu, elle repose pendant tout l'après-midi. Appétit excellent.

22 mai, 0 gr. 20. Mêmes résultats. L'arythmie est très diminuée, le cœur se régularise, le pouls est plus fort et moins dépressible.

23 mai, 0 gr. 20. Elle dort pendant toute la nuit, mais les douleurs prémonitoires de l'accouchement la réveillent plusieurs fois, ce qui ne l'empêche pas de se rendormir. Elle accouche le lendemain.

Observation III (personnelle). — Cuisinière, 40 ans. Insomnies à la suite de douleurs dentaires.

20 février, 2 grammes de chloral. Résultat nul.

21 février, quatre pertes de 0 gr. 10 chaque de chloralose. Sommeil calme et réparateur, pendant toute la nuit. Réveil agréable, elle reprend son travail comme d'habitude.

22 février. Quatre pertes de 0 gr. 10. Même résultat.

Observation IV (Dr Héricourt). — Mme D..., 65 ans, vient de faire (3 mai) une pneumonie grippale bénigne, qui a cependant laissé un état général accentué, caractérisé par une profonde prostration (25 mai), un manque absolu d'appétit. Les urines sont normales, il existe encore un peu d'engorgement dans toute l'étendue du poumon atteint ; il y a de l'arythmie, quelques faux pas du cœur, le pouls est très dépressible.

Aucun médicament n'est toléré par la malade qui ne veut plus prendre ni digitale, ni kola, ni quinquina, ni opium, ni chloral, et qui cependant réclame un peu de sommeil. M. Héricourt prescrit alors une perle de 0 gr. 10 le soir, étant donné l'état du cœur, le chloralose est le médicament de choix. En effet, la tolérance est parfaite et quatre nuits consécutives avec un sommeil satisfaisant sont ainsi obtenus. Après ce temps, la dose de 0 gr. 10 ne paraît plus agir et la malade doit la doubler. Mais elle se plaint alors d'éprouver des étourdissements à son réveil et refuse de continuer le médicament. Toutefois, à partir de ce moment, la convalescence fait des progrès, le sommeil revient peu à peu naturellement ; et il est probable que la bonne orientation prise par l'état de la malade. fort précaire à un moment donné, est due en partie au chloralose qui a procuré pendant plusieurs nuits le repos en vain réclamé à d'autres médicaments.

Observation V (Dr Héricourt). — M. J. d'H..., 30 ans, très nerveux, atteint de tuberculose pulmonaire au deuxième degré avec fièvre quotidienne, a fait au commencement de mai une grippe à forme banale, mais qui a fortement aggravé son état général. La faiblesse est extrême, la toux incessante, l'insomnie absolue, l'appétit presque nul.

Pour procurer un peu de calme et de repos au malade,

M. Héricourt essaye successivement l'extrait d'opium, la codéine, le chloral qu'il doit abandonner aussitôt à cause de l'intolérance gastrique. L'appétit disparaît en effet rapidement et les vomissements apparaissent, aussitôt ces médicaments absorbés.

10 mai. M. Héricourt prescrit le chloralose en perles de 0 gr. 10, dont le malade prend d'abord une vers 10 heures du soir. Pendant les premiers jours, sous l'influence de cet hypnotique, les nuits deviennent tranquilles, et le malade repose sans tousser jusque vers 5 heures du matin. Mais bientôt la dose de 0 gr. 10 devient insuffisante ; et, à la fin du mois de mai, le malade, pour maintenir cette même durée de repos, doit prendre deux cachets de 0 gr. 20 chaque.

Dans les premiers jours de juin, il croit même pouvoir, sans consulter, doubler cette dose et prend un soir quatre cachets de 0 gr. 20. Pendant la nuit et pendant l'espace de deux heures, il éprouve une véritable ivresse, qui n'a d'ailleurs d'autre conséquence qu'une grande fatigue le lendemain matin.

Depuis ce moment, le malade a lui-même réglé ses prises de chloralose de la façon suivante, pour éviter l'accoutumance d'une part et l'ivresse de l'autre. Tous les deux jours seulement, il prend un cachet de 0 gr. 20 et passe une excellente nuit sans aucun trouble. La nuit suivante est moins bonne ; mais l'expérience a montré que la suppression du médicament, pendant 48 heures, est, chez ce malade, la condition de son activité à dose toujours égale.

Observation VI (Dr Langlois). — Mme P..., 52 ans, atteinte de pérityphlite avec douleurs abdominales vives au moindre mouvement et insomnies rebelles depuis trois jours. M. Langlois ordonne une potion de 2 grammes de chloral. La

nuit est agitée avec cauchemars ; la malade se plaint vivement le lendemain de douleurs d'estomac.

28 avril. Elle prend le soir trois perles de chloralose de o gr. 10. La nuit est excellente, la malade bénéficie d'un sommeil ininterrompu de 6 heures. Au réveil elle n'a aucun trouble gastrique.

Depuis cette époque, la malade prend tous les soirs trois perles de chloralose de o gr. 10 ; les nuits sont bonnes, bien que, dans la journée, les douleurs abdominales soient assez sensibles.

D'après les affirmations de la malade, son estomac supporte très difficilement les médicaments. Une dose de o gr. 20 d'iodure de potassium donnée le 10 mai, suffit en effet pour déterminer de nouveaux troubles gastriques. Il en est de même pour la glycérine administrée dans du champagne les 25 et 26 mai à la dose de 45 grammes en quatre fois ; toutefois vers cette époque, les trois perles sont insuffisantes pour déterminer un sommeil prolongé et il faut atteindre quatre perles, soit o gr. 40, dose encore très faible.

Le chloralose est ainsi administré depuis six semaines en étant admirablement supporté, quand tous les autres médicaments, même à très faible dose et très dilués donnaient lieu à des troubles du côté du tube digestif. Enfin pendant tout ce temps, le chloralose a assuré un sommeil de 5 heures environ, sans cauchemars, ni nausées.

Observation VII (Dr Langlois). — Mme R..., 54 ans, est atteinte d'insomnies rebelles, sans lésions déterminées. Le sirop diacode, à la dose de 40 grammes, est mal supporté et détermine le lendemain des troubles céphaliques.

M. Langlois lui ordonne un cachet de chloralose de 0,20. Pris immédiatement après le repas, il détermine une nuit

tranquille et un sommeil excellent, au réveil on ne constate aucun trouble. Depuis cette époque, cette personne prend tous les deux ou trois jours un cachet de 0,20 le soir, et les nuits sont calmes; les jours intercalaires il n'y a que 3 heures de sommeil au plus, alors qu'avec 0,20 de chloralose, on obtient un sommeil de 6 à 8 heures.

Observation VIII (Dr Langlois). — Mlle C..., 23 ans, surmenée par la préparation à des examens très difficiles, est très nerveuse : elle a une légère tachycardie avec 105 pulsations à la minute. Le bromure de potassium à la dose de 3 grammes, le chloral, à la dose de 2 grammes, n'agissent que faiblement, le chloral surtout est très mal supporté. Malgré un essai de suggestion très active et une grande confiance dans l'action du nouveau médicament, un cachet de 0,20 de chloralose, non seulement reste sans effet, mais détermine une exagération de l'excitabilité de la jeune malade.

Observation IX (Service de M. Gaucher). — Jeune fille de 20 ans, hystérique, présentant des souffles extra-cardiaques. Insomnie persistante.

30 mai. Un cachet de 0 gr. 20 de chloralose. La malade n'a pas dormi toute la nuit, mais elle a mieux reposé que d'habitude.

31 mai. 0 gr. 20 de chloralose en cachet qui procure un excellent sommeil ayant duré 7 à 8 heures.

1er juin. La malade prend à 7 heures du soir un cachet de 0 gr. 20. Le sommeil arrive à 10 heures. La nuit est bonne. La malade qui n'avait pas eu ses règles depuis 8 mois, les voit reparaître.

2 juin. Un cachet de 0 gr. 20 à 6 h. 1/2 du soir, le sommeil arrive à 9 heures. Elle se réveille vers 11 heures ou minuit,

une voisine de lit venant de mourir. Elle se rendort après jusqu'à 4 heures du matin d'un sommeil calme. Réveil facile et agréable.

3 juin. La malade dort naturellement ; elle sort de l'hôpital.

Observation X (Service de M. Gaucher). — Femme de 60 ans, couturière, atteinte de bronchite chronique avec emphysème et insomnie.

31 mai. Un cachet de 0 gr. 20 de chloralose à 7 heures, elle s'endort à 10 heures. Elle prétend qu'elle a passé une nuit agitée bien qu'ayant sommeillé. Elle veut cesser le médicament bien qu'elle avoue qu'il l'a fait dormir, mais elle avait la sensation d'étouffer, dit-elle, ne pouvant cracher pendant son sommeil?

Elle paraît avoir eu du délire, c'est-à-dire de l'ivresse chloralosique.

Observation XI (Service de M. Gaucher). — Femme de 47 ans, journalière, atteinte de fibrome utérin dont elle souffre beaucoup. Les digestions sont mauvaises et elle ne dort pas.

1er juin. Elle prend un cachet de 0 gr. 20, à 8 heures Jusqu'à 4 heures du matin, de vives douleurs abdominales la tiennent éveillée.

Vers 4 heures du matin, les douleurs s'atténuant, elle s'endort aussitôt tranquillement. A la visite, elle est encore somnolente, elle a une grande sensation de bien-être avec un besoin de sommeil et de repos.

1 juin. Les douleurs abdominales la reprennent l'après-midi et le soir souffrant beaucoup, elle ne veut plus reprendre de cachets.

Observation XII (Prise par M. X..., élève du service de M. Gaucher). — Jeune homme de 22 ans. Insomnie nerveuse, sans maladie, ni lésion.

Il prend o gr. 20 de chloralose, sommeil calme pendant toute la nuit. Réveil agréable.

Le lendemain, il ne prend rien, insomnie pendant toute la nuit.

Le surlendemain, il absorbe o gr. 20 en cachet. Sommeil durant toute la nuit sans rêves, ni cauchemars. Reveil facile et agréable.

Observation XIII (Service de M. Gaucher). — Homme de 38 ans, hystérique. Il a chaque trois mois plusieurs crises se succédant rapidement et qui reviennent ainsi à époque fixe. Insomnie.

4 juin. Il prend un cachet de o gr. 20 de chloralose, il est pris alors de sensations bizarres auxquelles succède un sommeil de 2 heures. Puis il se réveille et est pris de trois crises successives. Il y avait 12 jours qu'il avait eu sa dernière crise trimestrielle.

Pendant cette nuit, lorsqu'il s'est reveillé et avant la crise d'hystérie, il dit avoir eu du délire, de l'ivresse chloralosique. On cesse le médicament.

Observation XIV (Service de M. Gaucher). — Homme de 45 ans, insomnie persistante avec bronchite tuberculeuse.

4 juin. Il prend un cachet de o gr. 20. Il dort 3 heures pendant la nuit. On lui donne la même dose de chloralose pendant plusieurs jours de suite, et il bénéficie toujours d'un sommeil d'environ 3 heures.

Observation XV (Service de M. Gaucher). — Homme de 40 ans, insomnie persistante depuis plusieurs jours.

4 juin. Il prend 0 gr. 20 de chloralose à 8 heures du soir. Sommeil à 10 heures, calme, interrompu deux fois, le malade finissant par se rendormir jusqu'au matin. Réveil agréable avec sensation de bien-être.

5 juin. Le malade demande qu'on lui donne le médicament 2 heures plutôt et qu'on lui administre deux cachets. Il prend donc 0 gr. 40 de chloralose en deux fois, il dort à peu près toute la nuit, mais avec un peu d'agitation.

6 juin. On ne lui donne que 0 gr. 20 de chloralose, il bénéficie d'un sommeil calme, sauf deux réveils dans la nuit. On cesse le chloralose, le sommeil naturel semble revenir.

Intoxication. — Le chloralose n'a jamais produit de phénomènes toxiques graves ou inquiétants. Comme accidents on n'a noté que de l'ivresse, ce qui n'est jamais un phénomène sérieux puisque l'intégrité du cœur reste parfaite.

Malgré son action irrégulière chez les hystériques et névropathes en général, on a obtenu souvent de bons résultats même chez ces malades.

M. Féré (1) a administré à un hystérique en état de mal 0,45 centigrammes de chloralose et n'a observé aucun phénomène fâcheux. M. Magnan (1) a employé le chloralose chez plusieurs maniaques à la dose de 0,40 centigrammes. Il n'a constaté que du sommeil et quelques moments de calme, ajoutant que chez ces

(1) *Bull. médic*, 1893, p. 129.

malades, il compte administrer à l'avenir des doses plus fortes.

M. Féré (1), dans une communication postérieure, donne ses résultats avec le chloralose employé à des doses très considérables, chez des hystériques et des épileptiques, chez lesquels il a obtenu de bons résultats. Les insuccès qui ont été signalés et les phénomènes notés par quelques-uns chez les névropathes, lui paraissent dus à l'insuffisance des doses employées. Chez plusieurs de ses malades M. Féré a prescrit sans inconvénient 1 gr. 75 et même 2 grammes à l'un d'eux, un hystérique, il a donné jusqu'à 2 gr. 25, mais il a alors observé des symptômes qui peuvent être attribués à un commencement d'intoxication. Le sujet, sn effet, eut un sommeil profond avec respiration stertoreuse, cependant, au réveil, il se trouvait parfaitement bien. Pendant son sommeil il eut des mictions involontaires, ce qu'il n'éprouvait jamais, les mictions se produisirent encore chez lui avec la dose plus faible de 2 grammes.

M. Féré a également administré le chloralose à un choréïque à la dose de 0 gr. 75 ; les mouvements de la chorée ont disparu.

Même à ces fortes doses, l'hypnotique n'a provoqué aucun trouble gastrique. Un autre malade de M. Féré qui prenait le chloralose à forte dose, depuis plus de 20 jours, n'en a jamais été incommodé.

M. Schouppe (2), dans la même séance, dit que

(1) *Bull.*, 1893, p. 194.
(2) *Bull. médic.*, 1893, p. 194.

pour son compte, il a administré le chloralose pendant huit jours, à dose moyenne, à un neurasthénique qui avait de l'insomnie et des phénomènes dyspeptiques. Sous l'influence de ce médicament, l'insomnie a cessé, et, en même temps, les troubles gastriques se sont amendés. Il ne faut donc pas craindre, ajoute M. Schouppe, d'employer le chloralose dans les cas de dyspepsie d'origine nerveuse ; car, en atténuant l'excitation nerveuse, il pourra fort bien, comme chez son malade, améliorer les fonctions digestives.

Nous trouvons dans la thèse de M. Goldenberg (2) deux observations de MM. Grasset et Sacage, touchant un malade atteint de tétanos et un autre atteint de paramyuclanus multiplex, l'administration du chloralose a produit une diminution de l'intensité des mouvements cloniques.

Enfin on nous a communiqué le fait intéressant d'une jeune fille du service de M. Landouzy, qui, ayant voulu s'empoisonner, absorba une boite entière de cachets de chloralose contenant 3 gr. 25. Elle tomba dans un demi-coma avec délire ; mais, phénomène très intéressant, elle n'eut pas de vomissements, et le cœur et le pouls, à cette dose énorme, demeurèrent normaux. Nous n'avons pu nous procurer l'observation avant l'impression de notre manuscrit, et nous ne savons ce que la malade est devenue.

Doses. — Les doses ne peuvent être fixées d'une manière précise, le chloralose étant un médicament éminemment psychique, c'est-à-dire individuel.

(2) *Thèse, p. 80.*

La dose ordinaire pour une personne adulte, sera de 0,10 à 0,20 et 0,30 centigrammes que l'on pourra pousser jusqu'à 0,60 centigrammes ; 0,80 centigrammes devenant une dose très forte, trop forte pour certains.

Bien que M. Goldenberg conseille l'administration du chloralose en potion ; nous croyons qu'il est plus pratique et plus facile de donner l'hypnotique en cachets. Les cachets valent mieux que les perles qui amènent moins rapidement le sommeil. Avec une boîte de cachets, on a sous la main un hypnotique commode à prendre, qui ne s'altère pas et qui est plus facile à faire accepter aux malades qu'une potion.

Résumé. — Si nous synthétisons les enseignements qui se dégagent de notre travail sur le chloralose et des nombreuses observations prises, nous voyons que le chloralose réussit à merveille chez les cardiaques et les malades du tube digestif. Les sujets atteints d'une affection pulmonaire bénéficient largement de cet hypnotique ainsi que ceux atteints d'insomnie de cause passagère ; beaucoup d'anémiques obtiennent des résultats favorables. Mais chez les alcooliques les résultats sont médiocres. Chez les hystériques, les névropathes, choréiques, les résultats sont incertains et quelquefois le médicament fera surgir la névrose latente. Enfin le chloralose n'est pas analgésique.

Conclusion. — Nous résumerons dans cette formule ce somnifère utile et intéressant.

Le chloralose a deux inconvénients : 1° Il n'est pas analgésique, par conséquent, il ne pourra dans aucun

cas remplacer la morphine ; 2° chez les individus hystériques, alcooliques, névropathes, choréiques, il agira irrégulièrement, à dose souvent faible, en provoquant des phénomènes analogues à l'ivresse.

Le chloralose d'autre part aura les avantages suivants sur les autres hypnotiques connus : 1° Il régularise les fonctions du cœur et relève la pression (la morphine seule, et dans certains cas seulement, produit cet effet).

2° Le réveil est facile et l'appétit ainsi que les voies digestives ne sont pas atteints ;

3° Même avec de fortes doses, il semble qu'il n'y ait aucun danger d'intoxication ; car l'ivresse n'est jamais un accident grave et l'intégrité du cœur fait que ce n'est pas un corps dangereux.



APPENDICE. — PARACHLORALOSE

En parlant du chloralose, nous avons indiqué plus haut que MM. Hanriot et Ch. Richet avaient signalé un autre corps, le parachloralose, qui se produisait en même temps que le chloralose dans la réaction du chloral anhydre sur le glucose. Le parachloralose fond à 229° et est complètement insoluble dans l'eau froide.

MM. Hanriot et Ch. Richet ont déclaré ce corps à près inactif au point de vue physiologique ; mais, le

fait ayant été contesté par M. Mosso (1), ils ont refait quelques expériences qui les ont confirmées dans leur première opinion.

1° Une petite tanche est placée dans de l'eau contenant 2 grammes par litre de parachloralose pur, non dissous ; au bout de cinq jours elle est parfaitement vivante. Comparativement, les poissons meurent en vingt-quatre heures dans de l'eau contenant par litre, 3 gr., 2 gr., 1 gr. et même 0 gr., 6 de chloralose soluble ;

2° Un chat de 2 kilogrammes prend 2 grammes, puis le lendemain 2 grammes, puis le surlendemain 2 grammes de parachloralose. Il ne semble aucunement malade, pas le plus petit phénomène d'intoxication. Cependant la dose de 1 gramme de chloralose par kilogramme est promptement mortelle pour les chats et se trouve dix fois trop forte, puisque 0,08 est la dose mortelle minima par kilogramme ;

3° Une petite chienne adulte de 3 kil. 50 prend dans du lait 10 grammes de parachloralose, dose qui pour le chloralose serait énorme et rapidement mortelle. Aucun phénomène maladif soit le jour même soit le lendemain ;

4°. Un chien de 5 kilogrammes prend dans du lait 9 grammes de parachloralose à 3 heures ; à 6 heures il est légèrement ivre, à 7 heures il est un peu endormi comme les chiens ayant pris une dose moyenne de chloralose soluble et le lendemain il est tout à fait remis.

(1) *Gazetta degli ospidali*, 1893, p. 377.

5° Un petit chat de 2 kil. 650 prend 4 grammes de parachloralose. Au bout de deux heures nul effet appréciable, et le lendemain aucun trouble toxique ;

6°. Un chat de 2 kilogrammes prend dans du lait 0,70 de parachloralose. Nul effet ni le jour même ni le lendemain.

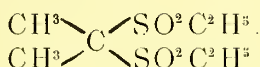
En outre, nous avons expérimenté le parachloralose sur nous-même et nous avons pris successivement 0 gr. 10 ; 0 gr. 20, 0 gr. 50 et 1 gramme de parachloralose, tantôt le soir une heure avant notre sommeil habituel, tantôt dans la matinée à onze heures ou dans l'après-midi. Nous n'avons observé aucun phénomène soit du côté de la narcose, soit du côté des symptômes quelconques d'activité.

Nous pouvons donc conclure avec M. Ch. Richet : « que le parachloralose employé par M. Mosso et préparé par lui, n'était pas pur et contenait soit du chloralose, soit des substances résineuses très difficiles à séparer et dont on ne peut débarrasser les chloraloses que par des cristallisations répétées. Il est probable que ces résines sont très toxiques. Quant au parachloralose, nous croyons avoir établi qu'il n'a aucune action toxique et par conséquent thérapeutique : »

SULFONAL

Pour le sulfonal, nous n'indiquerons pas, au point de vue bibliographique, ce qui se trouve à l'*Index Catalogue*, 1892, t. XIII, article SULPHONAL, p. 875-876.

Le sulfonal a été découvert par Baumann en 1886. C'est le produit d'oxydation de la combinaison du mercaptan éthylique avec l'acétone, c'est donc le diethylsulfondiméthylméthane :



dont la formule brute est $C^7 A^{16} 5^2 O^4$.

Propriétés chimiques. — Ce corps se présente sous la forme de cristaux incolores, fondant à 125°5, bouillant à 300°. Il est soluble dans 450 parties d'eau froide, et 20 d'eau bouillante, ce qui fait prévoir déjà l'intérêt qu'il y a à faire prendre ce médicament dans un liquide chaud (1). Sa résistance aux agents chimiques est remarquable.

I. — EFFETS PHYSIOLOGIQUES

Doses toxiques. — Nous parlerons en premier lieu des doses toxiques qui ont été étudiées chez les ani-

(1) Lamblin. *Médecine moderne*, 1890, p. 265.

maux. Chez l'homme, les quelques cas de mort qui se sont produits ne peuvent rien donner de net, l'idiosyncrasie semblant jouer un grand rôle dans les effets du sulfonal.

Clerval (1), dans sa thèse relève les observations de diverses expérimentateurs sur les animaux : Cobayes, chiens, chats, lapins, nous mettrons ces observations sous la forme d'un tableau qui donnera une idée d'ensemble des résultats obtenus. La dose indiquée est la dose par kilogramme d'animal.

Enon, d'autre part dans sa thèse (2), donne les résultats de cinq expériences personnelles sur des chiens.

ANIMAL	DOSE	AUTEUR	OBSERVATIONS
	g.		
Chien.	0 40	Enon.	Vivant.
Chien.	0 50	Enon.	Vivant.
Chien.	0 40	Enon.	Vivant.
Chien.	0 01	Enon.	Vivant.
Chien.	0 60	Enon.	Mort.
OBSERVATIONS RELEVÉES PAR CLERVAL :			
Cobaye	0 60	Cilbert (3)	Mort.
Lapin.	0 25	Dauthuille (4).	Mort.
Chat	0 4 et 0 5	Dauthuille.	Vivant
Chien.	0 20	Kast.	Vivant.
Chienne.	0 20	Mairet et Salvetat (5).	Mort.

(1) Clerval. *Thèse Paris*, 1890.

(2) *Thèse Paris*, 1890.

(3) *Gaz. hebd. medic. et chirur.*, 21 juin 1890, p. 290.

(4) *Thèse Paris*, 1889.

(5) *Thèse Montpellier*, 1889.

Action sur le système nerveux. — Le sulfonal est un poison du système nerveux. Chez le cobaye, il amène l'immobilité, la résolution musculaire, la torpeur, la trépidation des membres, l'hyperesthésie et la mort dans l'algidité. A dose subtoxique, la déambulation est impossible, la trépidation est très accentuée, l'hyperesthésie persiste, la température qui s'est élevée d'abord, s'abaisse ensuite et peut descendre jusqu'à 5° au dessous de la normale. Elle se relève ensuite et atteint le niveau physiologique quand l'animal qui a jeûné et maigri, commence à s'alimenter. Même en diminuant de moitié la dose toxique, on observe encore de la torpeur, des secousses convulsives, de l'hyperesthésie, de la reflectivité cutanée.

Chez le lapin, des doses de 0,25 donnent des troubles de matilité des membres antérieurs et postérieurs, du myosis, de l'abattement, de l'engourdissement.

Chez la chienne de MM. Mairet et Salvetat, avec une dose de 0,20 par kilogr., nous notons des phénomènes d'ivresse au bout de trois quarts d'heure, puis perte de l'équilibre, parésie des membres postérieurs, le tout se terminant par une résolution musculaire complète. L'autopsie est intéressante. Elle montre une congestion active et passive des méninges cérébrales avec suffusion sanguine au niveau du plancher du quatrième ventricule Congestion des vaisseaux le long du canal épendymaire.

Kast, indique la nécessité d'employer des doses très fortes pour amener chez le chien des effets toxiques, mais il n'indique ni ces effets, ni la dose.

M. Salvetat, sur lui-même et sur plusieurs de ses amis en bonne santé, n'a pas constaté ces troubles nerveux et musculaires si caractéristiques chez les animaux. Kast, par contre, note chez un homme de la parésie, de la titubation et de la difficulté de la parole.

Marandon de Montyel (1) de son côté, se basant sur cinq observations chez des aliénés, signale que le sulfonal à la dose de 2 à 5 grammes laisse intacte la sensibilité tactile et douloureuse ainsi que les réflexes. Mais il détermine, à brève échéance, une sensation très pénible de froid intense avec violents frissons. Du côté de la motilité, sans que la pression de la colonne vertébrale éveille de la douleur, le sulfonal produit des parésies, presque des paralysies ; du côté du cerveau, des vertiges avec perte d'équilibre, de l'ébriété et de la stupeur.

Gilbert (2) est loin d'être aussi affirmatif. Il dit que c'est rarement que l'on observe les phénomènes suivants : céphhalalgie, étourdissements, vertiges, hébétude, lassitude, incoordination. Il signale comme exceptionnels : l'anesthésie, les troubles de l'ouïe, les palpitations et la cyanose. Schotten et Engelmann citent des éruptions rubéoliformes et scarlatiniformes.

Comme premiers phénomènes d'intoxication ou d'intolérance chez les malades, Fürst (3) décrit des frissons, des bourdonnements d'oreilles avec tendance syncopale,

(1) *Annales médico-psychologiques*, 1889, t. I, p. 485.
(2) *Loc. cit.*
(3) *Bulletin médical*, 1891, p. 1204.

quelquefois mais rarement des phénomènes d'excitation comme chez les animaux. Ce qui est plus fréquent, c'est la faiblesse paralytique avec ataxie qui succède aux phénomènes du début, faiblesse particulièrement marquée vers les extrémités des membres, le symptôme peut durer plusieurs jours ou plusieurs semaines et s'accompagne de diminution ou de suppression du réflexe pupillaire.

Chez l'homme et surtout chez les animaux, nous constatons l'effet particulier du sulfonal sur le système nerveux. Mais tandis que chez les animaux, nous notons comme phénomènes habituels de l'excitation, les tremblements, l'hyperesthésie cutanée, nous n'observons pas ou à peine ces symptômes chez l'homme. Cette hyperesthésie et cette excitation jointes au sommeil chez les animaux ne sont des phénomènes contradictoires qu'en apparence ; car, si le sulfonal est un hypnotique, il est aussi un alcool, et les animaux ont véritablement un accès d'alcoolisme aigu. Nous y reviendrons d'ailleurs.

Sur quelle partie du système nerveux et comment agit le sulfonal? Kast (1) pense qu'il n'agit pas à la manière des sels bromiques dont l'effet sédatif ne suffit pas toujours à obtenir réellement du sommeil, ni à la manière des opiacés et du chloral qui provoquent, outre une action stupéfiante sur le système nerveux un abaissement de la pression sanguine. Il tiendrait le

(1) *Garnier Samuel. Annales médic. psych.*, 1889, t. I, p. 48 et 239.

milieu entre ces deux extrêmes. D'après Kast, le sulfonal agirait sur la substance grise corticale du cerveau. Mairet pense que le cervelet est aussi atteint. On voit à quel point ces données sont vagues et insuffisantes.

Action sur le tube digestif. — Le sulfonal est insipide et se comporte comme une poudre inerte lorsqu'on le dépose sur la langue. Rosin et Salvetat seuls signalent deux cas où le produit fut trouvé légèrement amer ; peut-être était-il impur. Même insipidité quand le médicament est absorbé dans un liquide froid, le liquide est-il chaud, on constate une très légère amertume que l'on peut facilement masquer.

Les troubles fonctionnels de l'appareil digestif sont relativement rares. Rabbas signale un cas de vomissements et un cas de diarrhée. Danthuille en cite deux cas chez deux malades sujets à la diarrhée, Schwalbe quelques cas de nausées, de vomissements et de diarrhée. Samuel Garnier (1) parle d'un cas de vomissement et de trois cas de diarrhée. Fürst (2) signale des vomissements et de la diarrhée, mais il pose comme plus habituelle la constipation opiniâtre qui augmenterait les dangers de l'accumulation. Marandon de Montyel (3) signale dans ses cinq premières observations des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Dans une seconde série d'expériences sur 21 aliénés,

(1) *Loc. cit.*
(2) *Loc cit.*
(3) *Loc. cit.*

il relève huit fois des troubles stomachaux, sept fois des troubles intestinaux.

Cœur et circulation. — Dans ses expériences sur les chiens, Kast n'a trouvé aucune influence du sulfonal sur le cœur. Même à doses très élevées, il n'y a pas d'abaissement de la pression sanguine. Danthuille étudie les modifications des caractères du pouls chez les individus, il ne trouve aucune différence avant et après l'ingestion du sulfonal. Marandon de Montyel, parmi tous les reproches qu'il adresse au sulfonal ne signale rien du côté du cœur ou de la circulation. Nous noterons seulement un cas d'accélération du pouls, avec S. Garnier expérimentant sur lui-même, et le même phénomène signalé par Mairet chez un homme à qui il fit absorber pendant plusieurs jours du sulfonal à haute dose.

Le sulfonal a-t-il une action sur le sang? Kast dit non, Hénocque (1) prétend le contraire. A doses assez élevées, il trouve chez les cobayes le sang chargé d'oxyhémoglobine, si bien que le sang veineux était rutilant. Les animaux succomberait alors par suite du phénomène connu sous le nom d'arrêt des échanges. Ce serait un empoisonnement semblable à celui de l'oxyde de carbone et de l'acide prussique (?).

Appareil respiratoire. — Au point de vue de la respiration, tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître que le rythme respiratoire n'est influencé en rien par le sulfonal. Il aurait une tendance à diminuer la toux chez les malades atteints de bronchite.

(1) Mairet. *Bull. médic.*, 1889, p. 243.

Température. — M. Danthuille chez le cobaye note un léger abaissement de température. M. Gilbert (1) conclut que chez le cobaye les doses toxiques produisent de l'hypothermie, les doses subtoxiques une légère hypothermie suivie d'hypothermie, les doses faibles une hypothermie de 1 à 2°. Clerval (2) chez l'homme sain constate des écarts rentrant dans les limites des variations physiologiques chez les fébricitants il n'y a pas de modifications concluantes de la courbe thermique.

Le professeur Lépine (de Lyon) (3) injecte à un cobaye de 330 grammes, 5 centimètres cubes d'une solution aqueuse de sulfonal à 1/200e, soit 78 milligrammes par kilogramme. L'animal, observé attentivement, ne présente aucun symptôme appréciable, sauf un peu d'agitation au début, qui est probablement explicable par la douleur causée par l'injection. Bien que le milieu ambiant fût chaud, l'animal s'est un peu refroidi. En quelques heures, la température centrale a baissé de 14 dixièmes de degré. Quant à la température de la peau, elle a paru aussi un peu abaissée. Ce dernier point cependant est un peu douteux, car avec un autre animal de même poids, ayant reçu la même dose de sulfonal et placé dans le calorimètre de d'Arsonval, Lépine n'a pas observé que l'instrument accusât une diminution de dégagement de chaleur. La

(1) *Gazette hebdomadaire*, 21 juin 1890, p. 290.
(2) *Loc. cit.*
(3) *Semaine médicale*, 1888, p. 441.

température centrale, comme chez l'animal précédent, s'est un peu abaissée, mais ce fait ne doit pas se produire chez les grands animaux.

Secrétions et excrétions. — Le sulfonal n'a aucune action sur la sécrétion salivaire. Clerval n'a jamais vu s'accroître ou diminuer la transpiration chez l'homme sain. Chez les malades auxquels il a donné le sulfonal pour diminuer les sueurs, il a eu un insuccès complet.

Gilbert chez le cobaye a trouvé comme constante la fréquence de la miction.

Au sujet de la composition des urines, nous relaterons l'observation intéressante de Jolles (de Vienne) (1). Il examine les urines de 4 femmes, atteintes de troubles psychiques, ayant présenté des symptômes d'intoxication après une absorption prolongée de sulfonal. Les urines présentaient une couleur rouge brun caractéristique, elles contenaient de l'*hémato-porphyrine.* Le procédé qu'il a employé pour déceler ce produit est le suivant. On traite l'urine par une solution alcaline de chlorure de baryum, le précipité est repris par l'alcool additionné d'acide chlorhydrique. La solution que l'on obtient présente au spectroscope les raies caractéristiques de l'hématoporphyrine. Ces raies varient suivant l'état dans lequel se trouve la substance en question, mais elles ne sont jamais ni intenses ni nettement limitées.

Lorsque l'hématoporphyrine est en solution aqueuse simple, on observe au spectroscope trois bandes d'ab-

(1) Jolles (de Vienne). *Bulletin médical*, 1891, p. 1204.

sorption situées l'une dans le jaune, l'autre dans le vert, la troisième plus large empiète à la fois sur le vert et le bleu.

A l'état de chlorhydrate, l'hématoporphyrine donne deux raies caractéristiques (Neucki et Licher) situées toutes deux dans le jaune, mais dont la seconde empiète un peu sur le vert.

En solution ammoniacale, on observe quatre bandes d'absorption, deux analogues aux précédentes, une autre dans l'orange et la quatrième, large, à cheval sur le vert et le bleu.

Élimination. — Les urines des quatre malades contenaient un peu d'albumine et quelques éléments anatomiques provenant des reins, et en outre une petite quantité de sulfonal non modifié ; mais c'est sous forme d'acide sulfurique non conjugué que la majeure partie du sulfonal s'élimine. Toutefois cette élimination est très lente.

Absorption. — Nous avons dit que le sulfonal était très peu soluble, et, que très grande était sa résistance aux agents chimiques ; à première vue on était donc en droit de supposer que son absorption devait être lente, sinon incomplète. Il résulte de trois expériences faites par Kast sur des chiens, qu'après deux heures la plus grande partie du sulfonal est absorbée, qu'après six heures, il l'est toujours complètement. Clerval, six heures après l'ingestion de 2 grammes chez un chien, trouve dans le sang du sulfonal qui n'est pas assimilé, ce phénomène expliquerait les effets retardés et la lenteur de l'absorption les effets prolongés.

II. — EFFETS CLINIQUES

Deux qualités principales (peut-être impossibles à rencontrer) parmi celles que devrait avoir l'hypnotique type, seraient l'absence d'accoutumance et d'accumulation. En est-il ainsi pour le sulfonal?

Accoutumance. — Kast et Schwalbe n'ont jamais observé d'accoutumance avec le sulfonal. Crœmer l'a donné à la dose de 2 à 3 grammes par jour pendant deux mois, mais sans rien noter. Kieffer l'administre pendant trois semaines à plusieurs malades, sans rien observer. Enfin, Steiner rapporte le cas d'un banquier qui prit du sulfonal pendant six mois pour une insomnie alcoolique, sans cesser de bénéficier des propriétés somnifères du médicament.

Accumulation. — L'élimination étant très lente, si on prend plusieurs prises successives, le sommeil vient de plus en plus rapidement après chaque prise. Fürst (1) affirme que l'insolubilité du sulfonal donne lieu chez les malades qui en font un usage quotidien, au phénomène de l'accumulation. Une partie du médicament s'emmagasinait, pour ainsi dire, dans l'intestin, d'où la possibilité de grands dangers. D'autre part, Clerval résumant les opinions d'Œstreicher, Langgaard et Rabow s'élève contre l'action accumulative; il explique par la lente action de l'agent ce qui pourrait être pris pour de l'accumulation.

(1) *Loc. cit.*

Mais ce qui est admis par tous les auteurs, c'est la possibilité et la fréquence assez grande d'une prolongation des effets. C'est un des inconvénients les plus communs du sulfonal, aussi bien dans les cas pathologiques que chez l'individu sain. Le lendemain du jour où il a été ingéré, on observe souvent une somnolence accompagnée de baillements et de paresse intellectuelle.

Observations cliniques. — Schwalbe (1) expérimente le sulfonal chez 50 sujets atteints d'affections diverses ; chez 33, il obtient assez rapidement le sommeil. Il observe que le succès est surtout remarquable dans l'insomnie purement nerveuse, moins prononcée dans l'insomnie avec troubles organiques. Pour lui, le sulfonal est plutôt un hypnotique qu'un narcotique et il le préfère à la morphine et au chloral dans les affections fébriles et cardiaques, à cause de son absence d'action sur le cœur et la circulation. Il le déclare bon chez les enfants, bien qu'ayant eu dans six cas des accidents légers, tels que céphalie, vertiges et vomissements.

Ewald (2) le préconise dans l'insomnie reconnaissant pour cause des troubles fonctionnels du système nerveux, il le déclare inefficace dans l'insomnie par affection organique. Il insiste sur la longue élimination et cite le cas d'une aliénée qui chaque fois, à la prise de 2 grammes, restait dans la somnolence pendant deux jours.

(1) *Revue des Sciences médicales*, 1889, t. XXXIII, p. 90.
(2) *Revue des Sciences médicales*, 1889, p. 90.

Fraenkel (1) l'administre à des aliénés et à des sujets sains. Il obtient l'action soporifique, mais le lendemain il a des phénomènes de lassitude extrême pendant toute la journée, accompagnée chez ses malades de sensations de membres brisés et de tête lourde.

Wolff (2) préconise le sulfonal à la dose de 2 gr. chez les hommes, de 1 gr. chez les femmes et les débiles. Il a une action efficace dans les insomnies douloureuses et chez les gens nerveux, aucune action dans les cas de fièvre, asthme et emphysème. Il obtient un très bon succès chez trois morphinomanes soumis à une cure d'abstinence, pourtant avec quelques effets secondaires : somnolence et état vertigineux. Chez un enfant, il se produit des phénomènes d'intoxication légère à la dose quotidienne de 1 gramme en quatre prises, puis de 1 gr. 50 en six prises. Wolff conclut que le sulfonal est exempt des phénomènes d'excitation préliminaire et de stupeur, mais il le trouve plus incertain que la morphine.

Sachs (2) donne le sulfonal dans l'insomnie nerveuse, il observe de la céphalalgie lorsqu'il dépasse 3 grammes. Il conseille de le donner dans le cas d'insomnie avec fièvre et dans l'insomnie des cardiaques.

Mairet (3) donne le sulfonal à 32 aliénés à des doses inférieures à 2 grammes ; il n'a qu'un succès chez un épileptique. Chez 12 malades, à la dose de 2 grammes, 6 insuccès, 2 succès incomplets et 4 succès, soit

(1) *Revue des Sciences médicales*, 1889, p. 90.
(2) *Revue des Sciences médicales*, 1889, t. XXXIV, p. 84 et 85.
(3) *Revue des Sciences médicales*, 1889, p. 85 et 86.

33 o/o. Les effets secondaires le forcent à suspendre le médicament. Chez 11 malades, à la dose de 3 grammes, 8 succès, soit 73 o/o, les troubles secondaires font cesser le médicament.

Mairet considère le sulfonal comme un hypnotique puissant dans les insomnies avec lésions fonctionnelles ou organiques du système nerveux, réussissant là où les autres hypnotiques ont échoué. Mais pour éviter les effets secondaires, il conseille de le donner seulement pendant un jour ou deux aux doses de 2 à 5 grammes, suivant le degré de résistance au sommeil, puis de diminuer considérablement les doses pour y revenir dès que s'use l'action des faibles doses.

M. Germain Sée (1), indique comme doses : 1 à 3 grammes chez les adultes, et 0,50 chez les enfants. Il conseille de faire prendre le sulfonal en poudre fine dans une boisson chaude ; le sommeil est alors obtenu au bout d'une heure, il est calme, le réveil a lieu avec un sentiment de bien-être. Il a vu pourtant le sommeil ne se produire que 2 à 3 heures après l'absorption, et les effets hypnotiques réapparaître le lendemain soir. Il cite les observations de Knoblauch, qui a noté du vertige, de la titubation et la variation des effets des grandes doses chez le même individu.

M. Germain Sée déclare le sulfonal inoffensif chez les cardiaques, si ce n'est dans l'angor pectoris. Il cite l'opinion favorable de Matthes et Zerner qui ont obtenu de bons effets du sulfonal chez 4 cardiaques ; Ewald et Kisch, au contraire, le rejettent chez ces malades.

(1) *Médecine moderne*, 1890, p. 441.

Œstreicher, chez 50 aliénés obtient chez tous un sommeil excellent. Cramer, dans 407 essais sur 49 individus obtient de bons résultats dans 96,6 o/o. Knoblauch échoue sur des aliénés hallucinés, il le donne avec succès chez des blessés et surtout chez les enfants.

M.. Germain Sée déclare le sulfonal inefficace dans les insomnies douloureuses, indiqué au contraire dans l'insomnie avec stase opératoire et dans les insomnies toxiques, il ne donne rien dans l'asthme et la phtisie. Dans les insomnies nerveuses, il réussit surtout dans les affections nerveuses proprement dites de la névroasthénie et de l'hystérie.

M. Samuel Garnier (1) émet l'avis que le sommeil sulfonalique ne diffère en rien du sommeil normal, tout en étant plus profond que celui-ci. ce serait là la supériorité du sulfonal sur l'uréthane, l'hypnone, la paraldéhyde et le chloral. Nous donnons ses observations cliniques sous forme de tableau.

(1) *Annales médico-psychologiques*, 1889, t. I, p. 48 et 239.

MALADIE	DOSE	DURÉE SOMMEIL	OBSERVATIONS
Aliéné.	gr 4	9 heures.	Insuccès des autres hypnotiques.
Aliéné héréditaire. .	3	6 h. (2 h. 1/2 après l'ing.	Insuccès du chloral.
Idées de persécution.	2	5 h. (3 h. 1/2 après l'ing.	
Aliéné	4	9 heures.	
Excitation maniaque.	4	9 heures.	Dém. demi-chancel.
Agitation maniaque .	5	7 heures.	
Agitation maniaque .	4	8 heures.	
Manie chronique . .	3	6 heures.	
	5	9 heures.	
Délire furieux. . . .	5	7 heures.	
Lypémanie	4	Somm. léger.	Vomissements.
Manie chronique . .	3	10 heures.	
Manie ambitieuse . .	5	8 heures.	
Idées de persécution.	4	Eff. som. lents	
Lypémanie anxieuse.	4	6 heures 1/2.	
Démence sénile . . .	3	9 heures.	Equil. instable dans station debout.
Alcoolisme aigu . . .	4	Eff. som. tard.	Constipation.
Hallucinations. . . .	4 fract.	5 heures 1/2.	

M. Samuel Garnier conclut que c'est un hypnotique précieux.

Ritti (1), dans sa communication, au nom de MM. Pachaud et Claret, partage cette bonne opinion sur le sulfonal. Il réussit dans les maladies mentales, il enraye facilement les agitations maniaques ; les insomnies des mélancoliques si rebelles aux narcotiques ordinaires cèdent facilement à son emploi. D'une façon générale, toutes les insomnies nerveuses sont jus-

(1) *Annales médico-psychologiques*, 1889, t. I, p. 301.

tifiables de lui, le sommeil qu'on obtient est calme et réparateur, il rappelle beaucoup le sommeil profond des enfants. Il dure en moyenne 4 ou 5 heures ; le réveil n'est accompagné d'aucune sensation désagréable et aucun trouble des différents appareils. Mais pour obtenir ces résultats, il faut donner le sulfonal à doses massives, 1 gramme donne des résultats incertains ; 2 grammes, calme l'aliéné au bout d'une demi-heure et le font dormir au bout d'une heure ou une heure et demie, MM. Pachaud et Claret ont pu donner 5 grammes en deux fois en 24 heures sans inconvénient. Actuellement ils donnent volontiers 3 grammes en une fois et ne craignent pas de répéter cette dose dans les 24 heures, si cela est nécessaire. En résumé, ils font du sulfonal un médicament précieux qui ne tombera pas dans l'oubli comme ses prédécesseurs.

Funaioli et Raimondi (1), eux aussi considèrent l'action hypnotique du sulfonal comme supérieure aux autres somnifères. Ils donnent 2 grammes chez la femme, et 4 grammes chez l'homme. L'action hypnotique commence une ou deux heures après l'administration et devient certaine au deuxième ou troisième jour seulement, si le malade est habitué à l'action des autres hypnotiques. Le sommeil bienfaisant et réparateur est identique au sommeil naturel ; il est excellent et suffisamment profond dans l'aliénation mentale, employé à haute dose, le sulfonal rappelle l'intelligence et vainc l'insomnie de quelque forme psychopa-

(1) *Annales médico-psychologiques*, 1889, t. I, p. 471.

tique que soit le phénomène originel. Cependant il ne faut pas en conclure qu'il soit un somnifère infaillible.

Rabbas (1) (*Berliner Klinische Wochenschrift*, 23 avril 1888) expérimente le sulfonal sur 27 aliénés. Il conclut à l'action très nette du médicament même chez les sujets habitués aux autres narcotiques. Le sommeil vient entre une demi-heure et 2 heures après l'absorption, il dure 6 à 8 heures sans inconvénients, même après un usage prolongé.

Heinrich Rosin (1) (*Berliner Klinische Wochenschrift*, 18 juin 1888) expérimente le sulfonal sur 82 malades divers, sur des médecins et des étudiants. A la dose de 2 gr. c'est un soporifique sûr sans phénomènes désagréables, équivalant à peu près à 0,1 ou 0,1 1/2 centigramme de morphine, celle-ci étant supérieure dans l'insomnie douloureuse. A la dose de 4 gr., sommeil diurne de 3 ou 4 h. et sommeil nocturne de 8 à 12 h., quelques vertiges au réveil. La nuit suivante, le sommeil est plus profond encore.

Karl Oestreicher (1) (*Berliner Klinische Wochenschrift*, 18 juin 1888) donne le sulfonal chez 50 malades pour le plus grand nombre morphinomanes. A la dose de 2 à 3 gr., résultats conformes à ceux de Rabbas chez les morphinomanes, au début de la cure d'abstinence, il est aussi inefficace que l'hydrate d'amylène. la paraldéhyde et le chloral.

M. Gilbert (2) dit que le sulfonal échoue chez cer-

(1) *Revue des Sciences médicales*, 1888, t. XXXII, p. 483-485.
(2) *Gaz. hebdomadaire*, 1890, p. 290.

tains individus sans que la raison de son inefficacité puisse être déterminée ; chez d'autres, au contraire, il occasionne des effets excessifs ou des désagréments qui ne permettent pas d'en continuer l'usage.

Marandon de Montyel (1) condamne sévèrement le sulfonal. Sur ses 5 premières observations, il trouve des troubles du côté du système nerveux et du tube digestif. La dose de 4 gr., chez un aliéné délirant systématique à la quatrième période, donne lieu à de l'insomnie la nuit ; dans l'après-midi du lendemain, le malade est pris de faiblesse générale avec froid glacial, frissons et claquements de dents, un immense besoin de sommeil se fait sentir.

Il continue ses expériences, et sur 21 aliénés, il a relevé des symptômes alarmants du côté de l'intellect dans 20 cas, du côté de l'estomac dans 8 cas, du côté de l'instestin dans 7 cas et enfin dans 9 cas une sensation de froid intense avec frissons. Au point de vue de la résistance de l'organisme, l'intoxication s'est montrée avec 4 gr., au bout d'un jour 4 fois, au bout de deux jours 6 fois ; au bout de trois jours et quatre jours 2 fois. A la dose de 3 gr., l'intoxication ne s'est jamais montrée avant le 3e jour ; à cette date, on a constaté l'action toxique 3 fois ; au quatrième jour 3 fois ; au cinquième jour 2 fois et enfin 1 fois après six, neuf et dix jours.

Marandon de Montyel fait une nouvelle série d'expériences (2) sur 25 aliénés, en prescrivant le sulfonal

(1) *Loc. cit.*
(2) *Annales médico-psychologiques*, 1889, t. II, p. 129.

à 2 gr. et le suspendant dès qu'il procurait 7 h. de repos. Il n'a eu que 12 cas favorables, et sur les 13 cas défavorables, 11 intoxications. Ainsi, dit-il, aux doses de 2 gr. en est exposé à empoisonner 44 0/0 de ses clients.

Marandon de Montyel s'élève donc contre le sulfonal et les effets toxiques qu'il signale se rapprocheraient de ceux signalés par Mairet de Montpellier et dont nous avons parlé plus haut. Cependant nous avons vu que Mairet était loin de bannir ce médicament et qu'il le considérait même comme un hypnotique puissant mais à la condition de prendre certaines précautions.

M. Voisin (1) répond à ce pessimisme en donnant les résultats heureux qu'il a obtenus avec le sulfonal. Sur 7 malades, 5 étaient atteints de folie névropathique à divers degrés ; 1 était un alcoolique subaigu, le dernier un apoplectique. Le sommeil a été obtenu pendant une moyenne de 6 à 9 heures sans cauchemars, sans malaise au réveil, sans troubles digestifs et sans nul symptôme d'intoxication. A plusieurs reprises, il a suspendu le soir le médicament et chaque fois l'insomnie a reparu ainsi que l'agitation nocturne.

M. Febvré (2), lui aussi, apporte les résultats heureux qu'il a obtenus avec le sulfonal dans ses expériences. Les phénomènes d'intoxication de M. Marandon

(1) *Annales médico-psychologiques*, 1889, t. II, p. 123.
(2) *Annales médico-psychologiques*, 1889, t. II, p. 427.

de Montyel, pourraient s'expliquer, suivant lui, par l'idiosyncrasie. Il a obtenu un abaissement notable de température dans les délires avec fièvre ; cette remarque avait déjà été faite par le professeur Lépine. Il obtient de bons effets dans la phtisie qui confirment les données de M. Huchard (1). Chez une malade atteinte de cocaïnisme et de morphinisme, une insomnie opiniâtre, combattue en vain par le chloral, a cédé au sulfonal à la faible dose de 1 gramme. Dans la démence sénile, il s'est également bien trouvé du sulfonal, On a dit, ajoute-t-il, que les vieillards, à doses égales, étaient plus vivement impressionnés que les adultes par l'opium ; la même remarque pourrait être faite au sujet du sulfonal. Avec ce médicament, M. Febvré a obtenu le calme chez une paralytique arrivée à la dernière période de son affection mentale, qui était confinée au lit depuis de longs mois, en proie à une agitation nocturne qui se traduisait par des cris incessants.

Clerval, en parlant des indications du sulfonal, dit qu'il peut être prescrit dans l'insomnie simple, dans l'insomnie des vieillards et des aliénés. Il n'y a pas d'autres contre-indications que l'intolérance. L'innocuité de ce médicament et surtout sa non-influence sur la circulation le rendent préférable au chloral dans la grande majorité des cas. Les seuls accidents qu'il provoque, quand son action a été prolongée, sont la céphalalgie, la fatigue et quelques hallucinations.

Enon (1) attribue au sulfonal une action sédative

(1) *Société thérapeutique*, 1889, p. 4-27.
(1) *Thèse Paris*, 1890, nº 254.

chez les épileptiques et dans l'agitation des aliénés. Il agit promptement et avec certitude dans les attaques d'épilepsie ; et, dans quelques cas, diminue considérablement la fréquence et l'intensité des attaques ; il agit également mais moins bien dans le petit mal. Il produit un sommeil de 5 à 6 heures. Chez les cachectiques il faut employer le sulfonal à des doses très faibles.

Dans la clinique du professeur Garocco (de Venise) (1), on donne le sulfonal à la dose de 2 grammes par jour à des diabétiques. On observe alors une diminution considérable de la polyurie, de la polydipsie et de la glycosurie, même dans le cas de régime mitigé. Il ne faut pas dépasser cette dose de 2 grammes. Comme médicament antidiabétique, l'antipyrine serait bien inférieure au sulfonal.

D'après Andrews (de Chicago) (2), le sulfonal serait un excellent moyen pour combattre les crampes douloureuses des jambes, survenant pendant la nuit, et surtout celles qui accompagnent certaines fractures des os longs. La dose est de 1 gramme en une seule fois 2 à 3 heures avant le sommeil, ou 0,30 à 0,50 centigrammes répétés 3 fois par jour.

Suivant Donnellau (de Huret) (3), le sulfonal est un excellent médicament pour le mal de mer. Il faut le prendre à dose hypnotique dès qu'on arrive sur le

(1) *Semaine médicale*, 1890, annexes, p. 106.
(2) *Semaine médicale*, *1892*, Annexes, p. 146.
(3) *Semaine médicale*, *1892*. Annexes, p. 194.

bateau, et en absorber une nouvelle dose immédiatement, dès qu'il y a un malaise annonçant l'imminence du mal de mer.

Craner (de Berlin) (1) a guéri tous ses choréiques par le sulfonal d'une façon plus ou moins rapide, à l'exception d'un seul atteint de rétrécissement mitral qui a succombé à une broncho-peumonie, Chez un nouveau-né atteint de trismus, Bérényl a donné le sulfonal en lavement à la dose de 0,20 centigrammes. Au bout d'une semaine de ce traitement, les accès de trismus cessèrent complètement. Aucun symptôme fâcheux ne se montra dans la suite.

Maerle (2) est complètement en opposition avec Enon et Clerval. Pour lui, le sulfonal est sans contredit beaucoup moins bien supporté que le chloral par les malades. Là où le chloral a échoué, le sulfonal réussit rarement. Les effets heureux qu'il produits ne compensent pas les graves accidents qui sont la conséquence de son emploi. Enfin, Maerle termine son travail par la condamnation sévère du sulfonal : « Il doit, dit-il, être rejeté comme agent hypnotique. »

Intoxications. — Nous ne parlerons pas des cas d'intoxication n'ayant présenté aucun danger sérieux, et que nous avons rapportés dans les observations de MM. Mairet et Marandon de Montyel. Nous citerons les cas de MM. Kieffer, Dellingham, etc., et nous noterons les cas de mort relevés dans la science.

(1) *Semaine médicale*, *1892*. Annexes, p. 210.
(2) *Thèse Paris*, *1890*, n° 364.

Kieffer (1) signale dans sa thèse un cas d'un délire subit d'une très grande violence chez un malade dès la première dose de sulfonal.

Dellingham (2) communique le cas d'une jeune femme à laquelle il avait ordonné 1 gr. 50 de sulfonal chaque soir. Un soir on trouve cette femme en semi-coma qui se change bientôt en stupeur avec stertor : le pouls radial était imperceptible, les extrémités froides. Dellingham apprend alors qu'elle avait absorbé 5 gr. de sulfonal en une seule fois. Mais les phénomènes graves se succèdent ; la face est couverte de sueurs froides, il y a ptosis de la paupière gauche et perte de connaissance absolue. Quelques minutes plus tard le refroidissement se prononce, le pouls radial n'est plus perceptible ; la respiration est de 24 par minute, la température centrale de 34°,.6 La langue sèche est déviée à droite, il y a de la pollakiurie, les urines sont normales, mouvements très irréguliers des membres.

On administre à la malade des excitants et des toniques qui amènent une amélioration lente, puis plus marquée ; en quelques heures elle est hors de danger. Mais pendant plusieurs jours, on observe une incoordination remarquable des mouvements, des vertiges, de la céphalé ; et, phénomène remarquable, après la cessation des symptômes menaçants, il n'y eut plus ce moment de tendance au sommeil.

Chez trois malades, dont deux étaient soumis à

(1) *Thése Nancy*, 1888.
(2) *Bulletin médical*, 1891, p. 200.

l'abstinence de morphine, Ulmann (1) a vu, à la suite de l'ingestion de 4 à 5 grammes de sulfonal, des troubles intenses de la langne et des extrémités inférieures. Un autre malade qui avait pris environ une cuillerée à thé de sulfonal eut des mouvements ataxiques des bras.

M. Fischer (1), chez une femme de 36 ans, atteinte d'hallucinations, à la suite de l'abus de la morphine et de la cocaïne, a observé, trois jours après l'administration quotidienne de 1 gramme de sulfonal, une excitation qui s'exagéra les jours suivants, la dose de sulfonal ayant été augmentée, et qui s'accompagna de troubles moteurs accentués, ataxie des bras, démarche ressemblant à celle d'uu homme ivre, articulation difficile des mots. Tout rentre dans l'ordre quand la dose de sulfonal eût été réduit à 0,75 centig.

M. Rehm (2) donne six soirs consécutifs 1 gr. 30 de sulfonal à une femme de 48 ans, nerveuse. Il note à partir du troisième jour de l'anorexie, puis un état d'excitation avec angoisse et hallucinations de nature mélancolique, le visage est pâle, la parole à peine articulée ; il y a de l'hyperesthésie des sens, le pouls est faible ; il y a parésie des membres inférieurs, ataxie des membres supérieurs. Ces symptômes disparaissent très lentement, six semaines plus tard, la malade marchait eneore en vacillant.

(1) *Lépine. Sem. médic.*, 1890, p. 33.
(2) Lépine. *Sem. méd.*, 1890, p. 33.

Voici maintenant les cas de mort. — Knaggs (1) a rapporté l'observation d'un homme, qui, après l'absorption de 30 grammes de sulfonal tomba dans un état soporeux avec respiration lente, sueurs profuses et mourut au bout de trois jours ; la température s'était élevée à 39°,4. Mais avec des doses beaucoup plus modérées, on a observé des accidents sérieux.

Plus intéressante, parce qu'elle est insidieuse, est l'intoxication chronique provoquée par l'usage quotidien, longtemps continué, de petites doses. Cette intoxication qui a été bien étudiée dans les asiles d'aliénés a déjà amené plusieurs morts.

Tous les cas de mort que nous allons citer sont tirés de l'article du professeur *Lépine, dans la Semaine médicale de 1893, p. 25.*

Cinq cas mortels publiés par Breeslauer (de Vienne). — Premier cas, Breeslauer (de Vienne) : Une femme de 23 ans a pris, pendant soixante-quinze jours, 1 gr. à 1 gr. 50 de sulfonal, en tout 86 gr. Vers le soixantième jour, il se produit de la faiblesse, des vomissements répétés, des douleurs de ventre, de la constipation opiniâtre ; l'urine est colorée, le pouls rapide la mort survient. Il n'y a pas eu d'autopsie.

Deuxième cas : Une femme de soixante-deux ans, ayant pris pendant deux cent quare-vingt-deux jours 1 gr. 53 de sulfonal, il survient une faiblesse extrême avec impossibilité de se tenir debout. Le sulfonal est néanimoins continué à la dose de 1 gr. Les jours

(1) Lépine. *Sem. méd.*, 1893, p. 25.

suivants il y a diminution de l'urine, petites hémorrhagies, punctiformes de la peau. La mort arrive le trois cent cinquième jour, la malade ayant pris en tout 446 gr. de sulfonal. Il n'y a pas eu d'autopsie.

Troisième cas : Une femme de 27 ans, anémique, ayant pris pendant soixante-quatorze jours de 1 gr. 50 à 2 gr. de sulfonal ; il se produit quelques vomissements ; la dose est augmentée et portée à 3 gr. pendant plus de cent jours. A partir de ce moment, il se produit une constipation opiniâtre, des douleurs de ventre, du ténesme vésical ; l'urine est rouge et rare ; il y a de l'inégalité des pupilles, le pouls est faible et fréquent. On supprime le sulfonal pendant quinze jours, l'amélioration se produit ; puis on le reprend dix jours pendant lesquels les symptômes reparaissent ; alors le médicament est définitivement supprimé ; néanmoins la mort survint douze jours plus tard ; deux cent deux jours après le début de l'administration du sulfonal, dont la quantité totale a été de 480 gr.

Quatrième cas : Une femme de 38 ans, ayant reçu pendant deux cents jours, presque chaque soir, 1 gr. 50 à 2 gr. de sulfonal. A ce moment, il se produit de la tuméfaction des jointures, des douleurs dans les jambes, on administre de nouveau le sulfonal. Au deux cent vingtième jour, il y a des vomissements et de la constipation ; l'urine est rare et remarquablement foncée. La mort arrive après deux cent quatre-vingt-dix jours, pendant lesquels elle a reçu de 400 à 500 gr. de sulfonal.

Cinquième cas : Une femme de 51 ans ayant reçu

pendant quatre-vingt-dix-huit jours, alternativement 1,5 et 2 gr. de sulfonal. Au quatre-vingt dix-neuvième jour, après avoir absorbé en tout 172 gr. de médicament, les vomissements apparaissent; l'urine est trouble, rouge sombre avec un peu d'albuminurie, des cylindres épithéliaux abondants. La constipation est opiniâtre, il y a de la faiblesse des extrémités, du ptosis. La mort arrive seize jours après la cessation du sulfonal.

Quatre cas mortels publiés par Kast. — M. Kast rapporte encore quatre autres cas qu'il emprunte à la littérature récente.

Sixième cas (Reinfuss) : Une femme de 47 ans ayant pris 90 gr. de sulfonal en quatre-vingt-dix jours, on observe de la constipation, des vomissements, des douleurs de ventre. de la faiblesse générale, des crampes, l'urine est rare, couleur grenat; la mort arrive treize jours après la cessation du médicament.

Septième cas (Geill) : Une femme de 53 ans, ayant pris 1 gr. de sulfonal pendant cent jours; on note des douleurs d'estomac, des vomissements, l'urine est couleur de porto, rare avec des cylindres hyalins. La mort arrive douze jours après la cessation du médicament. L'autopsie montre une ancienne néphrite chronique.

Huitième cas (Jastrowitz et Selkowski) : Une femme ayant pris longtemps du sulfonal à dose normale; on observa de la constipation, de la faiblesse cardiaque, de la prostration, de la paralysie; l'urine couleur grenat renferme de l'hématoporphyrine.

Neuvième cas (Kober) : Une femme de 52 ans ayant

pris longtemps de 0,50 à 1 gr. 50 de sulfonal, il se produit des vomissements et de la constipation. L'urine colorée est devenue albumineuse et renferme des cylindres épithéliaux et du pigment rouge brun. La prostration apparaît puis la mort.

Un cas mortel relaté par Kast. — Viennent ensuite trois cas également mortels que le professeur Lépine ne note pas, parce qu'ils manquent de détails; enfin un dernier cas publié par M. Quincke et relaté par M. Kast.

Une femme de 50 ans prend depuis deux ans chaque jour 1 à 2 gr. de sulfonal; des douleurs gastriques, des troubles de l'appétit apparaissent, finalement des vomissements, de la constipation, des douleurs de ventre et de la prostration. L'urine était rouge et renfermait de l'hématoporphyrine.

Deux cas mortels rapportés par Petit et Maerle. — Maerle (1) dans sa thèse attribue un cas de mort chez une aliénée au sulfonal. Enfin Petit (*Med. News* et *Med. Record*, avril 1889) rapporte le cas d'une jeune femme qui aurait succombé après l'ingestion de deux doses de 0, gr. 90 de sulfonal.

De ce long exposé, il résulte que le sulfonal est un médicament à la fois utile et dangereux. Utile, car dans bien des cas, il produit le sommeil, dangereux, car il entraîne des accidents du côté du sang d'abord et du système nerveux ensuite. Ce médicament, en effet, étant très difficilement soluble et d'une absorption lente, peut

(1) *Loc. cit.*

donner lieu à l'accumulation, à des effets retardés ou secondaires ; en tout cas, il sera toujours incertain.

Les doses seront de 1 à 3 grammes, 1 gramme suffira chez une femme, 2 grammes sera la dose habituelle chez l'homme. Il faut donner le sulfonal non en cachets, mais en poudre fine avec un liquide chaud, l'estomac étant à vide ; l'effet somnifère sera alors rapide.

Le sulfonal, à cause de son absence de goût, se trouvera indiqué chez les aliénés. C'est chez ces malades qu'il réussira le mieux, ainsi que dans les insomnies nerveuses et son action sera égale à celle du chloral (C. Paul) sans lui être supérieur (1). Il aura l'avantage de la durée prolongée de son action (2). Mais son emploi prolongé (3) aura souvent de grands inconvénients.

Il est aussi à noter que le sulfonal n'est pas analgésique et qu'il ne peut pas rendre les mêmes services que la morphine.



(1) Moutard-Martin. *Soc. thérap.*, 1889, p. 4-27.

(2) Huchard. *Soc. thérap.*, 1889, p. 4-27.

(3) Voir Lépine qui en a fait une étude attentive à ce point de vue. *Sem. médic.*, 1893, p. 25, et *Sem. méd.*, 1890, p. 33.

PARALDÉHYDE

La paraldéhyde a été découverte par Weidenbuch en 1829 ; elle ne constitua pendant longtemps qu'une simple curiosité chimique. C'est en 1882 seulement qu'elle entra dans le domaine thérapeutique avec les premières recherches du professeur Cervello.

Chimie. — La paraldéhyde est un corps constitué par la réunion de trois atomes d'aldéhyde, dont la formule est $C^6 H^{12} O^3$ ou $3 (C^2 H^4 O)$. C'est un corps solide cristallisé, fondant au-dessus de 10°. Au-dessus de 10° la paraldéhyde se présente sous la forme d'un liquide incolore, d'une odeur de pommes reinettes ; sa saveur est chaude et piquante. Le point de fusion de 10° permet de distinguer les aldéhydes pures de celles qui ne le sont pas. Dans le commerce, on trouve deux espèces de paraldéhyde : l'une liquide à 0°, l'autre au contraire solide à 10° ; c'est à cette dernière seule que l'on doit attribuer, selon Yvon, le nom de paraldéhyde pure.

Cette paraldéhyde pure est soluble dans l'alcool et dans l'eau. 10 grammes d'eau dissolvent 1 gramme de paraldéhyde. L'odeur de pommes reinettes souvent peu franche et qui rappelle l'haleine des buveurs peut être masquée si on mélange la paraldéhyde à des liqueurs alcooliques à goût prononcé.

I. — EFFETS PHYSIOLOGIQUES

Doses toxiques. — La paraldéhyde détermine la mort d'un chien quand on dépasse 2 grammes par kilogramme d'animal. La mort est précédée d'une anesthésie complète, de la perte de tous les reflèxes, du ralentissement du pouls, de la diminution de la tension artérielle, et de la diminution du nombre des mouvements respiratoires (1). Tous les auteurs ont trouvé que la mort chez les animaux n'était amenée que par des doses élevées et qui chez le chien oscillaient autour de 2 grammes par kilogramme.

Chez l'homme la paraldéhyde a été donnée sans inconvénient jusqu'à 5 grammes (Sommer) et en procédant progressivement jusqu'à 10 grammes (C. de Vicente), mais cette dose excessive doit être considérée comme dangereuse, et absolument exceptionnelle.

Système nerveux. — Chez les animaux, l'action de la paraldéhyde se porte d'abord sur le cerveau, sur sa substance grise particulièrement. Les premiers phénomènes observés sont ceux de l'ivresse dont le sommeil, parfois précédé d'une période d'agitation faible ou violente, est une des principales manifestations. Si on élève davantage les doses, le sommeil de plus en plus profond se transforme en coma, la sensibilité diminue de plus en plus et finit par disparaître pour faire place à

(1) Dujardin-Beaumetz. *Nouvelles médications*, 1886, p. 151.

une anesthésie complète ; le bulbe et la moelle sont impressionnés à leur tour. Le pouvoir excito-moteur de celle-ci s'affaiblit et les reflexes s'atténuent sensiblement ; de telle sorte que chez un animal plongé dans la torpeur par l'influence de l'injection hypnotique, il faut des excitations très considérables pour provoquer des mouvements inconscients. Toutefois les reflexes ne sont pas complètement abolis, à moins que les doses ne soient très considérables.

M. Dujardin-Beaumetz (1) a expérimenté la paraldéhyde sur différents animaux : grenouilles, lapins, cobayes, chiens, et pour faire ces expériences, il a introduit la paraldéhyde sous la peau. Chez le chien, en augmentant progressivement la quantité pour arriver à 2 grammes par kilogramme, dose comme nous le savons mortelle, la mort est très rapide avec anesthésie complète et perte de tous les reflexes. En suivant les phénomènes, on voit la paraldéhyde qui atteint successivement le cerveau, la moelle et le bulbe. La paraldéhyde rentrerait donc dans les corps analogues au chloral et au chloroforme qui produisent le sommeil et l'anesthésie en anémiant l'axe cérébro-spinal. Ce serait un hypnotique dans le vrai sens du mot.

Coudray (2) fait de nombreuses expériences sur les animaux. Il conclut que la paraldéhyde atteint en premier lieu la substance grise des hémisphères, alors que

(1) Desnos. *Bull. génér. thérap.*, 1885, p. 52.
(1) *Nouvelles médications*, 1886, p. 148.
(2) *Thèse Paris*, 1884.

les centres médullaires paraissent intacts. En effet les mouvements volontaires sont rapidement altérés et disparaissent quand les reflexes persistent encore, ceux-ci disparaissant seulement aux fortes doses. La moelle ne se paralyse que tardivement et sous l'influence de doses toxiques. La paraldéhyde agit donc sur l'axe gris encéphalo-médullaire, et également sur le sympathique, témoin la contraction pupillaire qui accompagne son absorption et qui s'explique par la paralysie du sympathique.

Chez les animaux, M. Dujardin-Beaumetz (1) obtient avec la paraldéhyde un sommeil profond pouvant durer 24 heures et même davantage. Ce sommeil ne s'accompagne ni d'anesthésie, ni d'analgésie et l'on peut toujours par un pincement réveiller l'animal endormi.

Chez l'homme, M. Desnos (2) a obtenu un sommeil dont la durée a oscillé entre 2, 3, 5 et 6 heures. D'ordinaire la narcose est survenue d'emblée, sans être précédée de cette période d'agitation qu'on note si souvent dans les expériences sur les animaux. Il n'a pas observé les phénomènes d'ivresse préalable accompagnée de délire que M. Coudray (3) a notés, d'une manière très exceptionnelle d'ailleurs. Chez bien des malades de M. Desnos, le sommeil obtenu par la paraldéhyde a persisté néanmoins après la suppression du médicament.

(1) *Bull. génér. thérap.*, 1884, p. 49.
(2) *Loc citat.*
(3) *Loc. cit.*

Dans la majorité des cas, le sommeil paraldéhyque est calme, exempt de rêves pénibles, d'agitation, suivi d'un réveil agréable. Pourtant à cette règle, M. Desnos enregistre plus d'une exception ; la céphalalgie a été observée par lui très rarement, mais plus d'un malade a accusé des rêves pénibles, de l'agitation, des cauchemars, surtout sur les sujets à maladies fébriles.

Von Kraft Ebing (*Berlin. Klin. Woch.*, n° 37, p. 685, 12 septembre 1887) (1) a le premier attiré l'attention sur les inconvénients d'un usage prolongé et à hautes doses de la paraldéhyde qui provoque alors un véritable alcoolisme chronique.

Nercam (2), dans ses *Essais de la paraldéhyde chez les aliénés*, obtient un sommeil d'une durée moyenne de cinq à huit heures. Ce sommeil est calme, n'est jamais troublé par des rêves fatigants ni par des rêvasseries terrifiantes. Le sommeil arrive soit brusquement, soit graduellement, mais dans tous les cas sans troubles psychiques ou somatiques appréciables. Le réveil est ordinairement celui du sommeil physiologique ; il ne présente aucun phénomène particulier touchant au système nerveux.

M. Nercam a noté plusieurs fois que l'ingestion de la paraldéhyde, tout en ne provoquant pas de sommeil, détermine une action dépressive notable sur l'ensemble du système nerveux, mais action dépressive passagère, momentanée ; le délire n'est pas supprimé,

(1) *Revue Sciences médicales*, t. XXXI, p. 66.
(2) *Thèse Paris*, 1884.

l'agitation seule des malades disparaît. Sur les muscles de la vie de relation, l'action dépressive de la paraldéhyde est très marquée, elle se fait sentir presque immédiatement après l'assoupissement intellectuel ; quelquefois même en même temps que lui. Cette action dépressive se traduit par de la pesanteur des paupières, une espèce de paresse musculaire, de l'incertitude dans la marche, un affaiblissement momentané de la force musculaire et la difficulté qu'éprouve le malade à soulever sa tête. Cette période prodromique sert en quelque sorte de transition entre les premières manifestations de l'action de la paraldéhyde sur le système nerveux central et la disparition définitive de toute activité psychique ou somatique par le fait de l'ingestion médicamenteuse.

Jusque-là l'activité reflexe est conservée, dit M. Nercam, ce n'est que postérieurement à la constatation des premiers effets paraldéhyques ou presque simultanément, si la dose ingérée a atteint 6 grammes, qu'il a trouvé soit la diminution, soit la disparition de l'activité reflexe.

La paraldéhyde a-t-elle une action anesthésique ou analgésique sur le système nerveux ? Nous avons vu que chez les animaux, il faut des doses très élevées pour voir la sensibilité disparaître peu à peu et l'anesthésie devenir complète.

Chez l'homme en règle générale le sommeil n'est pas accompagné d'anesthésie et on n'a jamais observé d'insensibilité ayant permis l'exécution d'une petite opération.

Tandis que l'opium et le chloral calment la douleur, la paraldéhyde y est impuissante, suivant M. Dujardin-Beaumetz (1), Il a recueilli deux observations : l'une de coliques hépatiques, l'autre de mal de Pott où la paraldéhyde n'amena ni la sédation de la douleur, ni le sommeil, son action étant plus marquée dans les maladies exemptes de douleurs.

M. Desnos (2) n'est pas complètement de cet avis. Contre les phénomènes douloureux, aux doses moyennes qui provoque le sommeil, la paraldéhyde est un agent de valeur secondaire, inférieur au chloral et surtout aux injections de morphine ; il ne faudrait pourtant pas la mettre complètement de côté sous ce rapport. Il y a le cas de Frederici (de Palerme) : il donna à un malade atteint de sciatique 8 gr. de paraldéhyde en quatre prises et une demi-heure d'intervalle. Il obtint la suppression de la névralgie et un sommeil calme, commençant deux heures après la dernière prise et durant dix heures, Morselli a obtenu laguérison de plusieurs névralgies. Enfin M. Desnos a triomphé d'une névralgie occipitale rebelle à plusieurs moyens et notamment au sulfate de quinine, Chez un ictérique ayant de l'insomnie et de la céphalalgie, il a fait disparaître ces deux phénomènes avec la même dose de quatre grammes de paraldéhyde.

Nercam (3), chez une malade, a constaté à plusieurs

(1) *Loc. cit.*
(2) *Loc. cit.*
(3) *Loc. cit.*

reprises, après l'injection de 40 centigrammes de paraldéhyde, une hyperesthésie généralisée, marquée, surtout dans les membres et sur le tronc, hyperesthésie dont il avait recherché préalablement la non existence avant l'injection. Chez une autre malade, il a trouvé une diminution notable de la sensibilité tactile, douloureuse et thermique, non seulement pendant le sommeil, mais même après le réveil, tant que l'élimination de la paraldéhyde n'était pas complètement effectuée. Il a d'ailleurs plusieurs fois constaté la diminution de la sensibilité, soit après l'injection de 40 centigrammes de paraldéhyde par la voie sous-cutanée, soit par l'ingestion de 4 grammes par les voies digestives.

Malgré ces quelques faits indiscutables de l'action de la paraldéhyde sur l'élément douleur ou sensibilité, il n'en est pas moins vrai que l'on ne peut regarder la paraldéhyde comme un médicament analgésique, puisque dans la très grande majorité des cas, elle réussit surtout dans les cas qui ne s'accompagnent pas de douleurs.

Un point intéressant de l'action de la paraldéhyde sur le système nerveux est l'antagonisme qui existe entre ce médicament et la strychnine.

Dujardin-Beaumetz (1) soutient cet antagonisme en s'appuyant sur l'expérience suivante : soit deux lapins ; on injecte à l'un d'eux dans le tissu cellulaire 2 grammes de paraldéhyde ; l'autre reste normal ; puis on injecte à chaque lapin 1 milligramme de strychnine.

(1) *Loc. cit.*

Celui qui n'a pas reçu de paraldéhyde est tué ; l'autre qui en a reçu, ne meurt pas.

Celui-ci peut même supporter 4 et jusqu'à 6 milligrammes de strychnine sans succomber, alors que 2 dixièmes de milligramme suffisent pour entraîner la mort chez les animaux de cette espèce ; c'est-à-dire qu'un lapin paraldéhydé peut supporter une dose de strychnine trente fois plus forte que la dose toxique habituellement mortelle. Dujardin-Beaumetz interprète ce fait par l'antidotisme qui consiste, pour lui, en ce que la cellule nerveuse, imprégnée par un médicament, refuse dans une certaine limite de recevoir l'impression d'un autre médicament. Il en conclut que la paraldéhyde est indiquée dans l'empoisonnement par la strychnine.

Coudray rapporte les expériences de Cervello qui fit prendre de la paraldéhyde à des animaux, à qui il avait fait prendre au préalable des doses mortelles de strychnine. Les résultats qu'il obtint lui dictèrent les conclusions suivantes : la paraldéhyde combat les symptômes du strychnisme en empêchant qu'ils se manifestent ; elle les fait cesser s'ils existent déjà.

Coudray écrit à son tour que les substances tétanisantes ont une action inverse de celle de la paraldéhyde, or, la strychnine est le type des tétanisants ; l'antagonisme de ces deux substances existe, mais n'est pas parfait. Il a pu, par des excitations violentes, faire naître des convulsions chez les animaux soumis à

(1) *Loc. cit.*

l'influence de fortes doses de strychnine, puis traités par la paraldéhyde. Il est vrai qu'il n'observait pas de convulsions quand il laissait ces animaux au repos et qu'il fallait, pour les faire naître, une série d'excitations vives et prolongées. Le fait capital est que l'animal strychnisé ne succombe pas si la paraldéhyde lui a été donnée à temps. Les centres réflexes médullaires sont donc influencés par cette subtance, malgré leur affinité pour la strychnine, la paraldéhyde est bien l'antidote de la strychnine, et l'effet sera certain dans cet empoisonnement, à la condition d'administrer la paraldéhyde presque immédiatement après l'introduction de la strychnine dans l'économie.

Tube digestif. — L'intestin n'est pas influencé par la paraldéhyde ; quant à l'estomac, si la préparation est bien choisie, les doses fractionnées, le médicament suffisamment dilué, la plupart des sujets la digèrent parfaitement. Chez quelques malades, l'estomac est péniblement impressionné, et chez quelques-uns assez fortement pour qu'ils refusent de continuer le médicament. Une femme du service de M. Desnos (1) éprouva des crampes d'estomac et des vomissements.

Beaucoup de malades trouvent le goût de la paraldéhyde fort désagréable, ce qui fait que la préparation pharmaceutique est très importante, d'autant plus qu'elle joue un grand rôle dans le plus ou moins de tolérance du tube digestif. Ceci nous engage à donner les très bonnes formules de M. Yvon :

(1) *Loc. cit.*

1° Potion :	Paraldéhyde...............	2 grammes.
—	Teinture de vanille........	XX gouttes.
—	Sirop de laurier-cerise.....	30 grammes.
—	Eau de tilleul............	70 —

On peut faire aussi une potion avec un julep gommeux, édulcoré de sirop de groseilles (Desnos).

2° Elixir :	Paraldéhyde...............	10 grammes.
—	Alcool à 90°...............	48 —
—	Teinture de vanille........	5 —
—	Eau......................	30 —
—	Sirop simple..............	60 —

Chaque cuillerée à café renferme 1 gramme de paraldéhyde.

Cramer (1) (*Berlin. Klin. Woch.*, n° 34, p. 696, 20 août 1888) a étudié l'action de la paraldéhyde sur les sucs digestifs. Elle n'entrave pas sérieusment l'action diastasique de la salive. A dose concentrée (1/20e), elle ralentit considérablement la digestion de la fibrine par le suc gastrique artificiel; à dose plus diluée (1/80e), elle n'a aucune action sur cette digestion.

Aussi bien à dose diluée (1/80e) qu'à dose concentrée (1/20e), la paraldéhyde ralentit considérablement la digestion de la fibrine par le suc pancréatique artificiel.

Sang. — MM. Quinquaud et Hénocque, d'une part, et M. Hayem, d'autre part, sont en divergence d'opinions touchant l'action de la paraldéhyde sur le sang.

(1) *Revue des Sc. médic.*, t. XXXIV, p. 73.

M. Quinquaud (1) croit pouvoir conclure de ses expériences que l'apparition de la methémoglobine est un des résultats constants de l'action de la paraldéhyde sur le sang.

M. Hénocque (2), d'autre part, annonçait à la Société de Biologie que, par le fait de la présence de la paraldéhyde, l'influence du nitrite de sodium sur le sang ne produisait plus la transformation de l'hémoglobine en methémoglobine.

M. Hayem (3) conclut contrairement, d'après ses expériences. En opposition avec M. Quinquaud, il prétend que l'apparition de la methémoglobine n'est nullement un des effets de l'action de la paraldéhyde. Contrairement à M. Hénocque, il conclut que l'action spéciale du nitrite de sodium n'est aucunement empêchée par l'absorption de la paraldéhyde qui, au contraire, favorise et accélère dans ces conditions la transformation de l'hémoglobine en methémoglobine.

D'autre part, Fröhner (3) (*Berlin. Klin. Woch.*, n° 37, p. 685, 12 septembre 1887) fait des expériences sur des chevaux et des chiens. Il trouve que la paraldéhyde, donnée à haute dose et pendant longtemps, provoque un véritable alcoolisme chronique. Chez le cheval, à une dose de 1 gramme à 1 gr. 50 par kilogramme, trop faible pour produire le sommeil, la paraldéhyde détermine de l'hémoglobinurie. Chez le chien,

(1) *Progrès médical*, 1884.
(2) *Comptes rendus, Soc. biolog.*, 15 mars 1884.
(3) *Coudray, loc. cit.*
(4) *Revue des Sc. médic.*, t. XXXI, p. 66.

elle amène un ensemble de symptômes et de lésions rappelant l'anémie pernicieuse. Cette action de la paraldéhyde, qui la rapproche du chlorate de potasse, de l'acide pyrogallique, de la nitro-benzine, de la glycérine, en un mot, de tous les agents dissolvants du sang, tient à ses propriétés éminemment réductrices.

Cœur et circulation. — M. Dujardin-Beaumetz (1) donne à un chien de la paraldéhyde à la dose rapidement mortelle de 2 grammes par kilogramme. La perte des reflexes produit le ralentissement dans les battements du cœur et diminution dans la tension artérielle.

Lech (2) donne la paraldéhyde à la dose de 50 à 90 gouttes et voit la tension sanguine diminuer, tandis que les mouvements du cœur deviennent plus rapides.

Coudray note dans ses expériences que la diminution du nombre des pulsations artérielles est peu considérable à faible dose, au contraire très marquée à doses massives, en même temps que la pression artérielle subit un abaissement notable. Il y a là une apparente anomalie de la loi de M. Marey. La seule explication plausible parait être à Coudray l'action de la paraldéhyde sur les centres cardiaques, quant à ce qui touche à la diminution du nombre des contractions cardiaques. La diminution de la pression sanguine s'explique facilement par la paralysie des centres d'Huizinga et la dilatation consécutive des petits vaisseaux.

M. Desnos trouve que le cœur est peu influencé par

(1) *Loc. cit.*
(2) *Bull. génér. thérap.*, 1885, p. 374.

l'action de la paraldéhyde, à moins qu'on n'ait recours à des doses massives. Alors sous l'influence de son action sur les centres cardiaques, les mouvements du cœur se ralentissent et la pression sanguine s'abaisse. Cette immunité relative de la fonction circulatoire doit être particulièrement mise en relief. Elle constitue pour la paraldéhyde une supériorité sur le chloral.

Appareil respiratoire. — Coudray dit qu'à faible dose, la paraldéhyde n'a aucune action sur l'appareil circulatoire. A fortes doses, au contraire, il y a une diminution progressive très considérable des mouvements respiratoires; on observe une diminution d'amplitude de ces mouvements et une modification profonde du type respiratoire. Il y a diminution du nombre des mouvements respiratoires parce que là pneumogastrique se trouve influencé de deux façons : Par le centre, par la périphérie; et ces deux actions tendent au même but : la diminution de l'excitabilité du nerf. Donc la paraldéhyde donnée à dose hypnotique procurera un sommeil pendant lequel les mouvements respiratoires seront peu diminués. Si au contraire on donne à l'animal des doses très exagérées, l'animal meurt par arrêt de la respiration, sans convulsions, ni vomissements.

M. Desnos (1) explique de la même façon l'action de la paraldéhyde sur la respiration. Cette action est double ; il y a la diminution du reflexe respiratoire d'abord, puis l'influence anasthésique de la paraldéhyde sur les extrémités des filets du pneumogastrique qui se distri-

(1) *loc. cit.*

buent au poumon. Car il est important de noter que quel que soit son mode d'introduction, elle s'élimine constamment, rapidement et presque exclusivement par les poumons.

Si donc on donne la paraldéhyde à doses mortelles, elle tue par paralysie du centre respiratoire de la moelle, le cœur continuant à battre après que la respiration a cessé (1).

Température. — Hénocque (2) conclut que la paraldéhyde amène une diminution considérable des phénomènes d'échanges dans les tissus, correspondant au ralentissement de la respiration, à la diminution de l'oxyhémoglobine du sang et aux doses élevées à l'abaissement de la température qui peut atteindre 8° chez le lapin sans entrainer la mort. La durée de cet abaissement est en rapport avec les doses employées.

Coudray rappelant les expériences de M. Hayem conclut qu'à doses fortes, la température s'abaisse sensiblement par ralentissement du cœur et de la respiration.

Jamais M. Desnos n'a vu la fièvre ou les maladies qui la tenaient sous leur dépendance être fâcheusement influencées par la paraldéhyde. Les abaissements de température notés chez les animaux sont obtenus avec des doses très supérieuses à celles que l'on donne chez l'homme.

Sécrétions et excrétions. — Coudray prétend que la

(1) Nercam, *loc. cit.*
(2) *Loc. cit.*

diurèse est considérablement diminuée. La salivation est augmentée et à la suite de ses injections hypodermiques, il a toujours vu s'écouler de la gueule des animaux une bave écumeuse. On peut supposer que la paraldéhyde, en s'éliminant par les voies respiratoires, cause une irritation de toute la muqueuse aérienne, d'où résulte une hyperhémie de ses différentes glandes. La sécrétion sudorale ne lui a pas paru influencée.

Leeh (1) dit que, d'après Morselli, la paraldéhyde serait un stimulant des glandes rénales. Quinlan confirme la chose; mais on n'a découvert au médicament aucun effet diurétique. Dans deux cas, Leeh a vu des transpirations profuses. Desnos a également constaté de la diaphorèse. Hénocque (2) a noté chez les lapins et cobayes de l'absence de miction et de défécation.

Chittenden et Lambert (3) constatent que chez le chien, sous l'influence de la paraldéhyde, la quantité d'urine augmente à peine en vingt-quatre heures; la destruction d'albumine reste à peu près la même, avec tendance à une très légère diminution. L'excrétion du phosphore diminue à peine.

Elimination. — La paraldéhyde s'élimine presque exclusivement par les poumons et l'extrême volatilité de ce corps exprime suffisamment ce fait; aussi l'haleine des malades, auxquels on donne des doses un peu élevées de 3 à 4 grammes, conserve-t-elle l'odeur répu-

(1) *Loc. cit.*
(2) *Loc. cit.*
(3) *Revue des Sc. méd.*, t. XXXIV, p. 72.

gnante des alcooliques, odeur qui peut se répandre dans toute une salle de malades.

II. — EFFETS CLINIQUES

Accoutumance. — La paraldéhyde crée en général une accoutumance rapide qui force d'élever la dose jusqu'au triple de celle du chloral. Ce fait admis par les auteurs est contesté par M. Dujardin-Beaumetz. Il a vu des malades qui, pendant des mois, ont toujours obtenu les mêmes effets avec les mêmes doses. Il cite son observation d'un mexicain atteint d'ictère chronique avec démangeaisons continuelles.

Il a obtenu pendant un an un sommeil réparateur avec trois grammes de paraldéhyde ; c'est le seul agent qu'il ait trouvé pour combattre sans danger ses démangeaisons cause de l'insomnie, tous les autres hypnotiques ayant échoué ou ayant produit des accidents du côté du foie ou de l'estomac.

Accumulation. — La rapidité d'élimination de la paraldéhyde garantit contre les dangers de l'accumulation.

Observations cliniques et thérapeutiques. — Le sommeil déterminé par la paraldéhyde est très analogue à celui produit par le chloral. Il est le plus souvent calme, mais dans bien des cas, il est précédé d'une période d'excitation ou d'agitation très analogue à celle que détermine l'ivresse.

Riggi (1) (*Med. Ital Lombardia*, décembre 1883, janvier 1884) publie 28 observations prises sur des aliénés, chez lesquels il a employé la paraldéhyde avec un plein succès comme hypnotique et anesthésique. Une seule fois, l'agent n'a pas procuré de sommeil, simplement parce que la dose était insuffisante. Même après un usage prolongé pendant plus de deux mois, on n'a constaté ni mal de tête, ni troubles gastriques. La paraldéhyde a réussi dans certains cas de délire maniaque où le chloral n'avait rien donné. Riggi recommande la paraldéhyde dans les cas d'excitation maniaque à la dose de 3 à 5 grammes au maximum.

Cervello et Morselli (2) ont obtenu les meilleurs résultats dans la manie aiguë ou chronique avec agitation et délire. Gugl partage cette opinion : il dit, au contraire, n'avoir observé que des effets moins remarquables et moins constants dans la mélancolie et le délire des persécutions. Gugl croit encore que la paraldéhyde trouve son application surtout dans les névropathies hystériques.

Le professeur Peretti (2) de Berlin, après avoir essayé dans toutes les formes d'aliénation mentale ce médicament, croit qu'il est surtout indiqué dans les cas d'agitation et d'insomnie. Enfin, la paraldéhyde est préconisée par la plupart des auteurs dans les manifestations diverses de l'alcoolisme chronique et dans le delirium tremens.

(1) *Revue des Sc. méd.*, 1884, t. XXIV, p. 104.
(2) Nercam, *loc. cit.*

Laugreuter (1) pense que ce médicament trouve son indication la plus absolue dans les formes d'aliénation mentale qui déterminent un trouble considérable dans la connaissance des individus, par exemple, dans les cas d'angoisse et d'obnubilation épileptique, ainsi que dans quelques stades de la paralysie progressive.

Entre les mains de Nercam, la paraldéhyde a été un hypnotique puissant, surtout chaque fois qu'il l'a administrée dans l'agitation maniaque aiguë ou contre une manifestation quelconque de la névrose hystérique ou de la névrose épileptique. La paraldéhyde combattrait, non point une forme spéciale de la folie, mais tel ou tel symptôme, quelle que soit d'ailleurs la forme d'aliénation mentale à laquelle il appartienne. Le médicament trouve son emploi surtout contre l'agitation et l'insomnie, dans l'hystérie et l'épilepsie.

M. Desnos a administré la paraldéhyde à 38 malades. Les doses ont varié de 2, 3 et 4 grammes. A l'exemple de M. Dujardin-Beaumetz, il n'a pas cru devoir dépasser ces doses, bien qu'à l'étranger en ait donné jusqu'à 6, 7 et 8 grammes. Du reste, quand on s'en sert comme hypnotique, lorsque des doses faibles ou moyenne ont échoué, il n'y a guère de chances d'obtenir le sommeil avec des quantités plus élevées, ce fait a été également remarqué par Morselli. M. Desnos a eu quelques insuccès, c'est-à-dire que les malades n'ont pas dormi du tout ou ont à peine dormi. Cette inertie absolue du médicament a toutefois été l'excep-

(1) Mercam, *loc. cit.*

tion. Morselli avait évalué ses insuccès à 8 o/o et Gugl à 8,3 o/o. Pour les malades de M. Desnos, les quelques échecs ont tenu à des conditions individuelles insaisissables ou à la nature des maladies dans lesquelles on avait recours à cet hypnotique ; ainsi chez les sujets à maladies fébriles, il y a eu plus d'une fois de l'agitation et des cauchemars. Mais il faut se souvenir que chez les fèbricitants, tous les hypnotiques, quand ils parviennent à produire la narcose, peuvent être taxés des mêmes inconvénients ; la paraldéhyde les engendre peut-être moins que les autres.

M. Dujardin-Beaumetz a donné la paraldéhyde à des doses ne dépassant pas 4 grammes. Certains de ses malades, des femmes surtout, ont éprouvé, dix minutes après l'ingestion du médicament, une certaine ivresse à laquelle a succédé un sommeil agréable, calme et réparateur de 4 à 8 heures. Il estime que la paraldéhyde est un hypnotique supérieur à la morphine et au chloral ; le sommeil est plus calme ; le réveil plus facile est exempt des maux de tête qui accompagnent invariablement l'emploi de l'opium.

Leeh (1) cite le cas d'un albuminurique, atteint d'affection valvulaire avec dilatation et affaiblissement du cœur ; le pouls était irrégulier et faible ; l'insomnie et l'agitation extrêmes. La paraldéhyde a donné le repos, la sédation, et a amendé l'état d'angoisse. Leeh cite également le cas d'un malade bronchiteux avec de l'œdème du poumon et de l'asystolie, qui

(1 *Loc. cit.*

n'avait pas un instant de repos ni jour ni nuit. La paraldéhyde à la dose de 50 gouttes, en moins de 10 minutes, a amené un sommeil de deux heures, d'où le malade sortit rafraîchi et soulagé. Ultérieurement la paraldéhyde continua à lui donner un sommeil réparateur.

Coudray donne les résultats thérapeutiques de Berger qui administra la paraldéhyde à 80 malades. Chez 19, après dix à vingt minutes, le sommeil fut profond et dura plusieurs heures. Chez 42 le sommeil dura de une demi-heure à trois heures ; chez 19 le résultat fut négatif. Les inconvénients paraldéhyques qu'observa Berger furent rares et sans importance, tels que mauvais goût, nausées, vomissements, vertiges.

Pour le professeur Mosius de Liège, le sommeil est vraiment réparateur et ne laisse après lui ni malaise ni céphalalgie. Dans l'insomnie douloureuse, il n'a pas obtenu d'effet ou tout au plus un léger assoupissement.

Kéraval (1) a donné la paraldéhyde à des doses gastriques ou rectales de 4, 5 et 6 grammes. L'action a été rapide, le sommeil obtenu a été semblable au sommeil naturel, il n'a présenté aucun inconvénient. Pour Kéraval, les tendances à la lipothymie qu'il a observées ne contre-indiquent pas l'administration du médicament ; la paraldéhyde réussit le plus souvent à procurer le sommeil dans l'aliénation mentale, elle donne tout

(1) *Annales méd. psych.*, 28 mai 1884.

au moins le calme, mais son action, qui s'épuise très vite et exige l'augmentation continue des doses, peut être nulle même à 8 et 10 grammes dans les cas d'agitation extrême chronique.

Intoxication. — Il n'existe pas d'observations d'accidents mortels causés par la paraldéhyde. Nous avons vu dans le courant des observations cliniques des différents auteurs que nous avons signalées quelques troubles rares et sans importance. Enfin Nercam a observé, soit par le fait de doses exagérées, soit par le fait de quelque intolérance individuelle, de la dépression accentuée qui détermina de la lipothymie et un affaiblissement extrême des battements cardiaques chez deux malades. Chez l'un des deux, il était à un moment donné impossible de sentir les battements cardiaques ou les pulsations artérielles. Les symptômes lypothymiques et asphyxiques concomitants ont mis en garde Nercam une fois pour toutes contre l'exagération des doses, surtout du premier coup et sans tenir compte de la possibilité d'une intolérance spéciale que rien ne ferait soupçonner. Il reconnaît d'ailleurs que dans l'immense majorité des cas, la paraldéhyde peut être considérée comme inoffensive, en faisant les réserves imposées par les faits qui viennent d'être signalés.

Il est préférable de s'abstenir de la paraldéhyde dans les phtisies aux cavernes volumineuses avec expectoration abondante ; dans ces cas, le médicament prédispose à la dyspnée et à l'asphyxie. Il en est de même dans certaines formes de bronchite accompagnée de

sécrétion pathologique très abondante, dans les pleurésies et dans les maladies qui s'accompagnent d'une dyspnée marquée.

Indications. — La paraldéhyde est indiquée d'une façon générale dans tous les cas où l'insomnie constitue un symptôme pénible. Elle trouve surtout son emploi dans les maladies mentales et particulièrement dans les différentes formes de manie. Elle a une action remarquable dans le delirium tremens et dans l'insomnie alcoolique. Nous avons vu son antidotisme avec la strychnine ; elle est en plus un remède excellent pour combattre la morphinomanie, puisque dans plusieurs cas, M. Dujardin-Baumetz a pu remplacer l'abus morphiné par la paraldéhyde à la dose de 3 à 4 grammes par jour et que M. Constantin Paul a obtenu le même résultat chez un de ses malades. Elle est encore tout spécialement indiquée dans le tétanos et l'éclampsie (Coudray) à doses fractionnées, sans craindre de dépasser 5 grammes.

En résumé, comparée au chloral, la paraldéhyde a sur lui les avantages suivants : elle est moins irritante et, par cela même, elle est mieux supportée par l'estomac et le pharynx. Ce n'est pas un poison du cœur. Elle est moins analgésique que le chloral, d'où son infériorité vis-à-vis du chloral et surtout de la morphine dans les insomnies douloureuses. En revanche, dans les insomnies nerveuses et surtout dans celles provoquées par les abus alcooliques, la paraldéhyde est de beaucoup supérieure au chloral.

La paraldéhyde peut être donnée en potions, suivant

les formules que nous avons indiquées plus haut et qui masquent bien l'odeur de la paraldéhyde; la préparation sera ainsi toujours bien supportée.

On peut administrer le médicament par la voie rectale; comme par la voie gastrique, c'est quelques minutes après l'ingestion que se produisent les effets. Il n'y a aucun symptôme désagréable du côté du rectum. Ce mode d'administration peut être essayé si l'ingestion par les autres voies n'est pas possible; si elle n'a jamais donné de résultats satisfaisants, ou, si enfin, par l'effet de l'assuétude, elle est devenue impuissante, après avoir eu au début des effets hypnotiques et sédatifs.

Quant aux injections hypodermiques, Kéraval et Nercam (1) pensent qu'elles seraient à recommander, si l'on pouvait injecter des doses doubles de celles qu'ils ont données (de 0,20 à 0,80 centigrammes) sans crainte d'amener des indurations ou des abcès. Il est donc préférable de les laisser de côté, à moins de nécessité absolue, puisque M. Dujardin-Beaumetz a observé, avec les injections sous-cutanées de paraldéhyde, des douleurs, des indurations et des abcès.

Le plus souvent la dose de paraldéhyde sera de 2 ou 3 grammes d'un seul coup, elle donnera l'effet désiré. Cette dose pourra être poussée jusqu'à 5 gr. et plus dans l'empoisonnement par la strychnine, dans le tétanos et l'éclampsie.

(1) *Loc. cit.*

HYDRATE D'AMYLÈNE

Chimie. — L'hydrate d'amylène ou alcool pseudo-amylique, ou diméthyl-éthyl-carbonil, a pour formule $C^5H^{10}H^2O$. Il a été obtenu par Würtz, puis par M. Berthelot. C'est un liquide oléagineux, incolore, d'une odeur pénétrante rappelant celle du camphre et de la paraldéhyde; de saveur fraîche comme celle de la menthe. Il est soluble dans 8 parties d'eau, en toutes proportions dans l'alcool, l'éther et le chloroforme ; il bout à 102°. On l'obtient par l'action de l'acide sulfurique, dilué d'un tiers d'eau, sur l'amylène, lequel provient de l'action de l'alcool amylique de fermentation sur le chlorure de zinc.

I. — EFFETS PHYSIOLOGIQUES

L'hydrate d'amylène fut proposé comme hypnotique par von Mering (1) (*Thérap. Monatshifte 1887 julie.*) Dans le cours de recherches sur l'élimination des alcools tertiaires, MM. Thierfilder et von Mering remarquérent le pouvoir hypnotique de cette substance chez le chien et le lapin (*Zeitschrift für phys. chimie, Bd LX, 1885*). Mis ainsi en éveil, von Mering l'étudia de plus près (*Therap. Monatshifte. 1887 juli.*)

(1) Lépine. *Sem. méd.*, 1888, p. 441.

Système nerveux. — 10 à 20 minutes après l'injection de 2 à 4 gr. d'amylène, un lapin tombe dans un profond sommeil ; au réveil, il est bien portant. Chez le chien, une dose correspondante agit de même : ainsi une demi-heure après l'ingestion de 8 grammes de cette substance, un chien de 9 kilogr. dort profondément, insensible aux excitations et comme mort, si ce n'étaient les mouvements respiratoires qui sont d'ailleurs peu ralentis. Le lendemain, le chien se réveille bien portant. En général, on peut dire que l'hydrate d'amylène a, dans son action, une certaine analogie avec l'alcool ; attendu qu'à dose moyenne, il paraît affecter exclusivement les hémisphères cérébraux, et n'influence la moelle qu'à la haute dose et le bulbe seulement à dose excessive.

Une des raisons, sans doute, de l'intensité de son pouvoir hypnotique, comparé à celui relativement si faible de l'alcool étylique, c'est le peu de volatilité de ce corps. Mais il faut tenir compte surtout de la constitution de la molécule si différente, dans le cas d'alcool tertiaire, de celle des alcools primaires.

Buschan (1) (*Berlin, Klin-Woffch, n° 12, p. 228, 19 mars 1888*) qui a expérimenté sur lui-même l'action soporifique de cet hypnotique, a noté les phénomènes suivants : 2 à 3 minutes après l'ingestion, surviennent des oscillations de l'iris et une mydriase qui atteints on maximum au bout de 10 minutes. Le nombre des respirations n'est pas modifiée, mais le pouls s'accélère

(1) *Revue des Sc. méd.*, 1888, t. XXXII, p. 101.

et devient tendu, presque dicrote. 10 minutes après l'ingestion, Busehan commence à éprouver les effets hypnotiques ; ses paupières tendent à se fermer, il comprend difficilement ce qu'il lit, enfin 5 minutes plus tard, il était obligé de se coucher. Son sommeil a duré 8 ou 9 heures. Au réveil, il n'éprouva aucun phénomène incommode et la liberté du corps et de l'esprit était parfaite.

Eskoff (1) (*Thèse de Saint-Pétersbourg, 1888*) fait connaître aussi quelques-uns des effets physiologiques de l'hydrate d'amylène.

Chez les grenouilles, il est toxique à la dose de 0 gr. 05 à 0 gr. 06. On observe chez ces animaux une paralysie du cerveau, de la moelle épinière, des nerfs sensitifs, des muscles et un ralentissement des mouvements respiratoires.

Chez les animaux supérieurs, Eskoff a constaté un affaiblissement de l'excitabilité cérébrale et médullaire, une diminution de la sensibilité et des mouvements reflexes et la production d'un sommeil ressemblant au sommeil naturel.

Tube digestif. — L'hydrate d'amylène n'a pas mauvais goût, il ne semble pas irriter le tube digestif et il ne cause pas de renvois désagréables comme la paraldéhyde (1).

Cœur et circulation. — Von Mering (2) dit que le cœur n'est pas sensiblement affecté et que soit ingéré,

(1) Hayem. *Leçons de thérapeutique*, 3e série, p. 155.
(2) Lépine, *loc. cit.*

soit injecté dans les veines, l'hydrate d'amylène n'abaisse pas la tension (à moins de doses excessives) et qu'à cet égard il est supérieur à l'hydrate de chloral. C'est là l'avis de tous les auteurs. Sauf Eskoff qui trouve une accélération des battements du cœur et un abaissement de la pression sanguine.

Appareil respiratoire. — Tous les auteurs s'accordent également à constater que l'hydrate d'amylène ne modifie nullement la respiration. Eskoff, lui, a trouvé l'accélération des mouvements respiratoires dans ses expériences sur les animaux supérieurs.

Température. — La température tend à s'abaisser pendant le sommeil amené par l'hydrate d'amylène. Eskoff a noté que cet abaissement variait entre 4 et 6°.

Sécrétions. — Cramer (1), dans ses expériences sur l'action des hypnotiques sur les digestions, a trouvé que l'hydrate d'amylène n'entravait pas sérieusement l'action diastasique de la salive. A dose concentrée (1/20) il ralentit considérablement la digestion de la fibrine par le suc gastrique artificiel ; à dose diluée (1/80), il n'a aucune action sur cette digestion. Aussi bien à dose diluée (1/80) qu'à dose concentrée (1/20), cet hypnotique ralentit considérablement la digestion de la fibrine par le suc pancréatique artificiel.

(2) *Revue des Sc. méd.*, 1889, t. XXXIV, p. 73.

II. — EFFETS CLINIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

Accoutumance. — L'hydrate d'amylène produit l'accoutumance comme tous les hypnotiques, pourtant Laves (1) a pu obtenir, encore au bout de trois mois, les mêmes résultats avec les mêmes doses.

Clinique et thérapeutique. — Laves (2) (*Berlin. Klin. Woch.*, n° 21, p. 415, 21 mai 1888) a essayé l'hydrate d'amylène chez 50 malades atteints d'insomnie fébrile ou non. Il l'a administré soit en potion à la dose de 3 grammes ; soit en lavements aux doses de 3 à 5 gr. Cet hypnotique a fait dormir un ictérique tenu éveillé par des démangeaisons, il n'a guère échoué que contre l'insomnie des cardiaques.

Laves considère que l'hydrate d'amylène, comme soporifique, peut être placé entre la paraldéhyde et le chloral. Sur la paraldéhyde, il l'emporte par son absence d'odeur et de saveur désagréables, ainsi que par la sûreté de son action. En revanche, ses propriétés hypnotiques sont un peu inférieures à celles du chloral, et il faut employer l'hydrate d'amylène à dose double ou triple ; mais le sommeil provoqué par lui est plus réparateur et est suivi d'un réveil plus agréable. Jamais il ne détermine d'accidents inquiétants, bien que Laves, avec des doses faibles, ait noté parfois de l'excitation et de l'ébriété (1).

1 Lépine, *loc. cit.*
(2) *Revue des Sc. méd.*, 1889, t. XXXIII, p. 91.

Von Mering (1) (*Berlin. Klin. Woch*, n° 30, p. 563, 25 juillet 1887) a expérimenté l'hydrate d'amylène chez 60 malades qui se plaignaient d'insomnie nerveuse ou autre. Deux d'entre eux étaient affectés de maladie de cœur; parmi les autres, se trouvaient un cas de delirium tremens, plusieurs convalescents anémiques, phtisiques, fébricitants, etc. Chez presque tous, dit-il, une dose de 3 à 5 grammes suffit pour leur procurer, en l'espace d'une demi-heure, un sommeil réparateur qui durait de 6 à 12 heures. Quant à l'insomnie produite par des douleurs, le nouvel agent n'a pas plus d'action que le chloral. Von Mering dit n'avoir jamais observé d'effets fâcheux résultant de son administration. Il n'y a eu notamment ni mal de cœur, ni trouble de la digestion. Un seul malade s'est plaint le lendemain d'une légère céphalalgie.

Jolly (2) déclare avoir eu recours avec succès à l'hydrate d'amylène chez un grand nombre d'aliénés.

Scharschmidt (3) (*Therap Monatsh*, 1887, n° 9) et Schlocess (*Neural Centralblatt*, 1888, p. 514) ayant obtenu, avec l'hydrate d'amylène, d'excellents effets chez les aliénés ; Gürtler l'a essayé chez 61 individus très divers par leur âge et par leurs états morbides. Il conclut de ses expériences que l'hydrate d'amylène est tout aussi puissant contre l'insomnie que l'hydrate de chloral sur lequel il semble avoir l'avantage de ne pas

(1) Lépine, *loc. cit.*
(2) *Revue des Sc. méd.*, 1888, t, XXXI, p. 67.
(3) *Revue des Sc. méd.*, 1888, t. XXXII, p. 101.

influencer le cœur. Gürtler le prescrit chez l'adulte à la dose de 3 gr. 50.

Buschan (1) a donné l'hydrate d'amylène à 11 aliénés. Il conclut de ses expériences que ce médicament, tout en n'étant pas un hypnotique de premier ordre, peut remplacer le chloral et la paraldéhyde. Il a sur le chloral l'avantage de moins affecter le cœur; d'autre part, il est efficace à plus faible dose que la paraldéhyde, sans donner à l'haleine d'odeur nauséabonde. En injections sous-cutanées, ses effets paraissent varier suivant les individus. Il insiste sur ce fait, qu'à la dose de 4 grammes, l'hydrate d'amylène peut être donné longtemps sans inconvénients.

Avellis (1) (*Deutsche med. Woch.*, n° 1, p. 10, 1888), a administré l'hydrate d'amylène à 40 malades à la clinique de Riegel à Giessen. Les résultats sont fort encourageants. Cet hypnotique a une action moins énergique que le chloral mais plus forte que la paraldéhyde; il provoque le sommeil sans excitation préalable. En se réveillant, les sujets ne conservent ni malaise, ni trouble de l'intelligence. Il suffit de 2 ou 3 grammes pour obtenir un sommeil de 6 à 8 heures.

En résumé, l'hydrate d'amylène pourra être prescrit avec avantage chez les aliénés et se montrera particulièrement efficace dans les insomnies nerveuses. Il réussira quelquefois chez les fébricitants, mais il échouera toujours dans les insomnies entretenues par l'existence de douleurs et ne réussira pas chez les cardiaques.

(1) *Revue des Sc. méd.*, loc. cit.

(2) *Revue des Sc. méd.*, 1889, t. XXXIII, p. 84.

La dose ordinaire d'hydrate d'amylène par la bouche sera de 3 grammes. On peut employer la formule de Fischer (1).

Hydrate d'amylène....	7	grammes
Eau distillée..........	60	—
Extrait de réglisse....	10	—

Prendre la moitié en se couchant.

Fischer associe quelquefois à cette formule 1 centigramme ou 15 milligrammes de chlorhydrate de morphine.

On peut donner cet hypnotique en lavement à la dose de 3 et 4 grammes, le résultat obtenu est rapide.

Quant aux injections hypodermiques, Buschan s'en est servi en les additionnant d'alcool. Il n'a jamais eu d'abcès.



MÉTHYLAL

Chimie. — Le méthylal ou diméthylate de méthylène a pour formule $CH^3 \left\{ \begin{array}{l} OCH^3 \\ OCH^3 \end{array} \right.$. C'est un liquide incolore, limpide, très mobile, rappelant celle du chloroforme et de l'éther acétique, rougissant légèrement le tournesol ; soluble dans 3 parties d'eau à 15°, dans

(1) *Bull. méd.*, 1888, p. 151.

l'alcool, l'éther, les huiles fixes et volatiles. On l'obtient en distillant un mélange d'alcool méthylique, d'acide sulfurique et de peroxyde de manganèse, et purifiant le produit.

I. — EFFETS PHYSIOLOGIQUES

Système nerveux. — Au mois de juin 1886, M. Personali (1), du laboratoire de pharmacologie de Turin, présenta à l'Académie de médecine de cette ville, une note sur l'action physiologique et sur les propriétés hypnotiques du méthylal. Dans un mémoire qui fait suite à cette note (*Giornale della real Academia di medicina di Torino*, 1886, p. 295). Personali expose que, par la voie sous-cutanée, la voie gastrique et la voie pulmonaire, tous les animaux sur lesquels il a expérimenté : grenouilles, lapins, pigeons, souris blanches, cobayes, chiens, se sont montrés sensibles à l'action hypnotique du méthylal, à des doses variant de 1 à 5 grammes, par kilogramme du poids du corps, suivant leur situation dans l'échelle animale. Le sommeil obtenu est profond avec suspension des reflexes. Agissant promptement, s'éliminant vite, ne s'accompagnant d'aucun trouble appréciable, le méthylal réalise la plupart des conditions requises pour un hypnotique.

(1) Mairet et Combemale. *Progrès médical*, 1887, p. 3

MM. Mairet et Combemale (1) reprennent l'étude physiologique de ce corps et arrivent à peu de chose près aux mêmes résultats que Personali, ils étudient les applications thérapeutiques du méthylal dans le domaine de la médecine mentale.

Dans une communication à l'Académie des Sciences du 24 janvier 1887, ils apportent les expériences, au nombre de 20, qu'ils ont faites sur 12 animaux : 4 cobayes, 6 chats, 1 chien, 1 singe. Le méthylal a été introduit dans l'économie par les trois voies sous-cutanée, stomacale et pulmonaire.

Par la voie hypodermique, l'introduction du méthylal est très douloureuse, elle peut parfois produire une syncope et donner lieu, s'il est injecté pur, à des ulcérations consécutives.

A une dose variant de 0 gr. 25 à 0 gr. 50 par kilogramme, on note un peu de salivation, puis un quart d'heure à une demi-heure après, l'animal se couche et s'endort. Le sommeil est calme, mais l'animal reste sensible aux excitations extérieures ; les réactions sont lentes. A 0 gr. 50, le sommeil devient plus profond et les excitations ont besoin d'être plus intenses pour le faire cesser. L'animal dort ainsi pendant plusieurs heures. Au réveil, il est lourd, apathique, mais bientôt il revient complètement à lui. Entre 0 gr. 50 et 1 gr. 20 par kilogramme, le sommeil devient invincible, l'animal s'endort en mangeant ou tout à côté de ses ennemis naturels ; les excitations périphériques ont besoin

(1) *Progrès médical, loc. cit.*

d'être plus intenses encore que tout à l'heure pour produire des réactions lentes et faibles. Seulement d'autres phénomènes apparaissent, légère dilatation pupillaire, fatigue musculaire considérable, touchant de près à la parésie ; l'animal saute avec peine et ne peut se tenir debout, élévation du pouls au début et salivation très marquée. Les phénomènes disparaissent au bout de quelques heures et alors le sommeil persiste seul avec les caractères indiqués plus haut. A ce moment on note un léger abaissement de la température. Au dessus de 2 grammes, il y a deux phases très nettes dans l'intoxication. Dans la première affaiblissement avec somnolence, phénomènes paralytiques surtout marqués à l'arrière-train, mais pouvant se généraliser progressivement, hyperexcitabilité musculaire et parfois secousses convulsives spontanées dans les membres ; sensibilité générale et sensorielle retardée et diminuée, pupilles dilatées, chute de la température, légère augmentation de la fréquence du pouls, respiration difficile, fréquente, et se faisant en plusieurs temps, les poils se hérissent.

2 ou 3 heures après le début de l'expérience, apparaît la seconde phase, la parésie a disparu et considérablement diminuée, les autres phénomènes se sont amendés ; il ne reste plus que le sommeil avec ses caractères ordinaires. Au réveil, les urines, supprimées jusqu'alors, réapparaissent ; l'animal reste abruti, sans initiative, sans appétit, maigrit, et il lui faut plusieurs jours pour se remettre. A ces doses élevées, la gravité des symptômes a été variable, et semble tenir au

degré de résistance de l'individu ; et la mort peut survenir : un cobaye a succombé à l'injection de 2 gr. 25 de méthylal par kilogramme. A l'autopsie on trouva une congestion généralisée de l'encéphale et du bulbe, des hémorrhagies punctiformes dans le parenchyme pulmonaire et le muscle cardiaque, des marbrures du foie et la congestion de la substance corticale du rein.

Par la voie stomacale, on constate les mêmes symptômes que précédemment, et le sommeil se produit aux mêmes doses, mais il est plus tardif, il n'arrive que 2 ou 3 heures après la prise et est peut-être plus persistant.

Par la voie pulmonaire, MM. Mairet et Combemale ont soumis 2 chats, renfermés dans une caisse *ad hoc*, une fois à des pulvérisations de 4 grammes de méthylol dans 50 grammes d'eau ; et, une seconde fois, à l'évaporation spontanée de 8 gr. 50. Dans le premier cas, ils n'ont obtenu que de la somnolence ; dans le second cas, le sommeil s'est montré comparable à celui que donnait la voie sous-cutanée ; seulement, il s'est produit une irritation des muqueuses conjonctives, nasale et bronchique, avec larmoiement, éternuements et toux.

Donc, quelle que soit la voie d'absorption de l'hypnotique, les effets généraux sont les mêmes, mais le sommeil amené par la voie hypodermique et pulmonaire est plus rapidement obtenu ; et, le sommeil obtenu par la voie stomacale, plus persistant. Les phénomènes généraux restent les mêmes, peu importe le genre d'animal soumis à l'expérience , toutefois,

plus l'animal est élevé dans l'échelle des êtres, plus il s'est montré sensible à l'action somnifère du méthylal. Chez le cobaye même, MM. Mairet et Combemale n'ont pu produire le sommeil vrai, ils n'ont obtenu que de la somnolence ou bien, à doses élevées, des troubles comateux et paralytiques. Chez le singe, au contraire, il faut des doses moitié moindres que chez le chien et chez le chat pour amener le sommeil.

M. Lemoine (1) expérimente sur lui-même le méthylal. Il se fait deux injections sous-cutanées à 5 minutes d'intervalle. 2 minutes après la première, il a dans la bouche le goût de méthylal ; l'injection produit une cuisson assez vive pendant quelques instants. Il n'y a pas de sensation générale spéciale et pas de tendance au sommeil. Avant l'injection, il avait :

Pouls	78.
Inspirations	17.
Température axillaire	37°6.

Deux minutes après la seconde injection :

Pouls	98.
Inspirations	20.
Température axillaire	37°4.

Il n'a pas de sensations précordiales pénibles, pas de palpitations, pas de phénomènes nerveux.

Antagonisme avec la strychnine. — Personali (2) a étudié l'antagonisme du méthylal avec la strychnine ;

(1) *Gazette médicale, 1887*, p. 205.
(2) *Mairet et Combanale, loc cit.*

il a réussi à suspendre les convulsions tétaniques et à arracher à la mort les animaux strychnisés.

Tube digestif. — MM. Mairet et Combemale disent que le goût légèrement sucré du méthylal, son odeur éthérée, sa grande solubilité dans l'eau, le font accepter volontiers par les malades. Ils l'ont administré dans un julep ordinaire ; donné ainsi à la dose de 1 à 8 grammes, l'hypnotique n'a jamais produit d'intolérance gastrique, ni suscité de troubles dans aucun organe.

Cœur et circulation. — Personali a trouvé une augmentation des battements cardiaques et l'abaissement de la pression. M. Lemoine (1) a noté sur lui-même, alors que son pouls était très plein et un peu bondissant avant l'expérience, qu'il était devenu mou et dépressible avec une tendance au dicrotisme. Sur un homme de 45 ans, auquel il injecte la même quantité de méthylal qu'à lui-même ; il observe également, la main étant appliquée sur la région précordiale, que l'énergie du choc du cœur a considérablement diminué, en même temps que les battements se sont accélérés dans une proportion notable. 3/4 d'heure après, le pouls reprenait son rythme normal.

M. Lemoine conclut donc que c'est sur le cœur et le système vasculaire principalement que le méthylal porte son action. Avec la dose relativement faible dont il s'est servi, il ne pouvait compter amener de la tendance au sommeil, mais il a obtenu une diminution de

(1 *Loc. cit.*

la tension vasculaire, en même temps qu'une accélération des battements du cœur plus forte qu'il n'aurait pu le supposer, et ce furent là les phénomènes caractéristiques qu'il observa avec l'hypnotique.

Appareil respiratoire. — M. Lemoine a trouvé aussi que l'appareil respiratoire était influencé par le méthylal. Mais tandis que Personali avait trouvé que le nombre des inspirations diminuait quand l'animal avait respiré les vapeurs de ce somnifère, M. Lemoine a constaté, au contraire, que le rythme respiratoire était augmenté chez tous ses malades d'une façon minime, mais constante.

Température. — MM. Personali, Mairet, Combemale et Lemoine, ont noté un léger abaissement de la température. Personali dit que cet abaissement est la conséquence de la diminution de l'activité des échanges nutritifs, et Lemoine dit que la cause réside dans les modifications survenues dàns la pression sanguine.

Urines. — MM. Mairet et Combemale ont seulement observé que les malades qui mouillaient irrégulièrement leur lit, le mouille chaque jour sous l'influence du méthylal; ce médicament ne produisait pas pareille chose chez les individus qui ne mouillaient pas antérieurement,

Élimination. — L'élimination du méthylal se fait rapidement et elle affectionne tout particulièrement la voie pulmonaire, si bien que nous avons vu que, pendant le temps que l'on pratique une injection hypodermique, on a déjà dans la bouche le goût de méthylal qui persiste plusieurs heures même avec une dose

faible: ce qui fait dire à Personali que cet hypnotique, agissant rapidement et s'éliminant vite sans troubles appréciables, réalise la plupart des conditions d'un bon somnifère. Tandis que M. Lemoine, se basant sur la rapidité d'action du méthylal qui est en même temps de courte durée par suite de la rapide élimination, conclut que cet hypnotique ne peut avoir une action appréciable pendant bien longtemps.

II. — EFFETS CLINIQUES

Accumulation. — MM. Mairet et Combemale constatent que le méthylal est un hypnotique qui, à la dose de 0 gr. 25 à 0 gr. 50, donne à peu près comme seul symptôme le sommeil. A en juger par la rapidité de son élimination, par l'absence ou le peu de troubles qui se montrent au réveil, il ne s'accumule pas dans l'économie. En outre son degré de toxicité est faible, puisqu'il faut porter la dose à plus de 0 gr. 50 par kilogramme pour voir apparaître des phénomènes graves contre-indiquant son emploi, et à plus de 2 grammes pour produire une intoxication.

Accoutumance. — MM. Mairet et Combemale ont trouvé que dans la folie simple, après 3 à 8 jours d'administration du méthylal, l'accoutumance se produit; il faut alors élever les doses et sous l'influence de cette augmentation de la dose: ou bien on obtient un sommeil continu pendant toute la nuit, ou bien un

sommeil souvent ininterrompu. Toutefois il suffit de laisser reposer les malades pendant 2 ou 3 jours pour que le méthylal réussisse de nouveau et compètement aux mêmes doses qu'au début.

Dans les cas de démence simple, l'accoutumance se produit moins vite peut-être et il faut augmenter les doses; dans ce cas on obtient plus généralement que dans la manie simple un sommeil complet. Dans les cas de démence par athéromasie le sommeil, comme dans les folies simples, devient moins complet, et ne dure que 5 à 6 heures, même quand on augmente la dose. Chez les déments paralytiques, l'accoutumance est plus longue à se montrer que dans les folies simples, MM. Mairet et Combemale ont pu dans ce cas administrer le méthylal avec succès pendant huit jours de suite. Mais en résumé ces différents cas montrent que le méthylal donne lieu à une accoutumance assez rapide.

Observations cliniques et thérapeutiques. — MM. Mairet et Combemale ont donné le méthylal à des aliénés de forme et de nature variables. Chez la plupart, l'hypnotique a été administré à plusieurs reprises et chaque fois pendant plusieurs jours consécutifs; il était donné en une seule prise, immédiatement avant le coucher et toujours par la bouche.

De seize observations de folie simple, il résulte qu'à la période de début de ces affections, le méthylal reste sans action hypnotique même si l'on élève les doses jusqu'à 7 et 8 grammes. A la période d'état, pendant les poussées aiguës d'agitation, le médicament admi-

nistré aux doses de 5 à 6 grammes, réussit au contraire assez régulièrement à procurer dans les premiers jours un sommeil qui dure toute la nuit. Ce sommeil continu dans la plupart des cas, est parfois interrompu pendant un quart d'heure ou une demi-heure, puis est repris jusqu'au matin, Ces résultats sont obtenus même lorsque l'agitation est intense.

Douze observations de démence simple montrent que dans l'insomnie liée à l'agitation chez les malades, les effets hypnotiques que produit le méthylal, sont assez uniformément favorables, peu importe le degré d'agitation du malade, pourvu que les doses soient suffisamment élevées et atteignent 5 à 8 grammes. Sur les douze cas de cet ordre, MM. Mairet et Combemale n'ont eu que deux insuccès.

Dans 3 cas de folie alcoolique, le méthylal, aux doses de 5 à 6 grammes, ou bien est resté sans effet, ou bien n'a donné que des résultats aléatoires. Dans cette forme d'aliénation mentale, l'emploi de ce somnifère ne paraît donc pas indiqué.

Dans 3 cas de démence par athéromasie, le méthylal, même à des doses relativement faibles de 3, 4, 5 grammes, donne lieu les 5 ou 6 premiers jours à un sommeil continu et se prolongeant toute la nuit.

Chez 7 malades déments, paralytiques à des degrés différents, les effets de l'hypnotique ont été, d'une manière générale, très satisfaisants, lorsque les doses ont été portées entre 5 et 8 grammes. Dans ces cas, le plus souvent, le sommeil a été complet pendant toute la nuit; parfois il n'a duré que 5 à 6 heures et 2 fois

seulement 3 et 4 heures. Lorsque les doses étaient inférieures à 5 grammes ; le sommeil était interrompu puis repris après quelques moments d'agitation, et on constatait ainsi plusieurs fois dans le cours d'une même nuit des alternatives de sommeil et d'agitation. Chez 1 seul malade syphilitique, l'insuccès a été complet, malgré la dose élevée de 7 grammes.

MM. Mairet et Combemale concluent que le méthylal n'a qu'une action exclusivement somnifère. Son impression sur le cerveau est évidemment passagère ; il ne produit aucune dépression, aucun trouble des différentes fonctions. C'est un hypnotique qui, par son innocuité, son facile maniement et son goût agréable, doit trouver son emploi dans l'aliénation mentale.

MM. Roubila et Hadjes (1) ont administré le méthylal à 33 aliénés, à la dose de 3 à 9 grammes dans 120 grammes d'eau. Il résulte de ces 33 observations que le méthylal est un excellent hypnotique dans les folies simples ; il est plus spécialement indiqué dans la lypémanie, fût-elle d'origine alcoolique, aussi bien à la période d'état qu'à la période de début. Ce somnifère est également très efficace contre les insomnies des déments et des vieillards. Dans la paralysie générale, son action est plus contestable, au moins dans les premières périodes de cette maladie. Il faut noter que toutes ces observations ont été prises chez des femmes. (L'*Encéphale*, 1888, n° 5.)

M. Lemoine administre le méthylal à 4 aliénés, à la

(1) *Semaine médicale*, 1888, p. 291.

dose de 3 grammes, dans une potion qui devait être prise en quatre fois, à une demi-heure d'intervalle. Il a observé chez ces agités une dépression du côté du cœur et du pouls, mais chez aucun il ne se produisit de tendance au calme et au sommeil. Pendant 6 jours consécutifs, il les tint chaque soir sous l'effet du méthylal, espérant les calmer ; leur agitation persista eomme avant.

M. Lemoine conclut que l'avenir du méthylal, en tant qu'hypnotique, lui paraît assez limité, à cause des dangers que peut vraisemblablement présenter son emploi. Une dose faible de 3 grammes n'amène aucune tendance au sommeil et une dose assez élevée risquerait sans doute de produire des troubles cérébro-cardiaques. Il est probable que le méthylal ne parviendra jamais à supplanter le chloral, malgré ses inconvénients, ni même les hypnotiques, comme l'uréthane et l'acétophénone.

En résumé, le méthylal peut rendre des services chez les aliénés, mais il faut surveiller son emploi, à cause de son action dépressive sur le cœur et la pression ; de plus, l'accoutumance sera rapide.



HYPNONE OU ACÉTOPHÉNONE ET BENZOPHÉNONE

Chimie. — L'hypnone ou acétophénone, ou méthyle-benzoïle ou méthyl-phényl-acétone, a pour formule $C^6H^6 — CO — CH^3$. C'est un liquide incolore, mobile, très réfringent, volatil, d'une odeur persistante, qui rappelle à la fois celle de l'essence d'amandes amères et celle de la fleur d'oranger, insoluble dans l'eau et la glycérine, très soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme et les huiles. On l'obtient par la distillation sèche d'un mélange à parties égales d'acétate et de benzoate de calcium, puis on purifie le produit par des distillations successives.

Dans le cours de cet article, nous dirons quelques mots du benzophénone qui est un corps analogue à l'acétophénone. C'est le produit principal de la distillation sèche du benzoate de chaux. Ce corps est insoluble dans l'eau, assez soluble dans l'alcool, très soluble dans l'éther, Il cristallise en gros prismes transparents, de 2 à 3 centimètres de longueur et de teinte légèrement ambrée. Il fond à 46° en une huile épaisse qui ne se solidifie que par l'agitation. Sa vapeur est inflammable; il a une odeur éthérée agréable analogue à celle du benzoate d'éthyle.

I. — EFFETS PHYSIOLOGIQUES

MM. Dujardin-Beaumetz et Bardet (1), dans une communication à l'Académie des Sciences (9 novembre 1885), parlent du phénylméthylacétone en acétophénone qui est un acétone mixte. Ce corps, disent-ils, a déjà été étudié, au point de vue de ses propriétés physiologiques par Popof (de Varsovie) et Neucki ; eux ont continué ces recherches et ont trouvé à cette phénylméthylacétone des propriétés hypnotiques très intenses. Aussi proposent-ils de substituer au nom composé de cet acétone, la désignation plus courante d'hypnone qui rappelle en même temps ses propriétés et sa nature.

Système nerveux. — MM. Dujardin-Beaumetz et Bardet l'ont injecté sous la peau des cobayes à l'état pur. A la dose de 0 gr. 50 à 1 gramme, on détermine chez ces animaux un engourdissement hypnotique remarquable qui se transforme peu à peu en un état comateux dans lequel l'animal finit par succomber au bout de 5 à 6 heures.

M. Dubois (2) (*Société de biologie, 1885, séance du 26 décembre*) administre 1 centigramme d'hypnone à un chien en injection hypodermique ; il suffit ensuite de faire respirer à cet animal un mélange d'air et de

(1) *Sem. méd.*, 1885, p. 379.
(2) *Sem. méd.*, 1885, p. 437.

chloroforme à 4 0/0 pour l'anesthésier, mélange qui, dans les conditions ordinaires, ne produit jamais le sommeil, ainsi que l'a démontré Paul Bert. En outre, au bout d'une 1/2 heure environ, le chien se réveille spontanément, bien qu'il continue à respirer le mélange gazeux. Le même phénomène a lieu, lorsque, au lieu d'employer la voie sous-cutanée, on administre à l'animal par l'estomac 2 centigrammes d'hypnone dans un mélange d'eau et de glycérine. On peut donc, au moyen de l'hypnone, diminuer assez notablement la dose de chloroforme nécessaire pour produire l'anesthésie, ce qui pourrait entraîner quelques conséquences pratiques.

M. Laborde (1) (*Société de Biologie, 1885, séance du 12 décembre*) administre l'hypnone à des chiens en injections sous-cutanées. Il remarque que ce corps ne produit pas d'effets somnifères quelle que soit la dose employée. Il en est de même lorsque cette substance est introduite dans l'estomac ; dans ce cas, du reste, l'animal vomit presque toujours.

En injection intra-veineuse, au contraire, l'hypnone détermine un sommeil profond avec analgésie et anesthésie ; mais la dose nécessaire pour produire le sommeil (1 gramme en moyenne chez le chien) est une dose toxique ; l'animal ne se réveille plus, il meurt d'une façon constante au bout de 5 à 8 heures. A l'autopsie on trouve le rein infiltré de sang et le poumon parsemé de noyaux apoplectiformes.

(2) *Sem. méd.*, 1885, p. 422.

M. Laborde est d'avis que les effets irritatifs locaux auxquels donnent lieu les injections d'hypnone, ne permettront jamais de l'utiliser par la voie hypodermique. Chez les animaux, ce corps ne produit le sommeil qu'à doses élevées, sommeil qui se termine constamment par la mort ; et, à l'autopsie, on trouve des altérations du poumon, du sang, du rein, etc.

Dans la séance de la Société de Biologie du 24 décembre suivant (1), M. Laborde dit que, depuis sa dernière communication, il a réussi à faire tolérer l'hypnone par l'estomac chez les animaux, en l'additionnant de glycérine et d'eau ; il a pu ainsi obtenir un sommeil très léger. Il a trouvé que ce corps diminue l'excitabilité des nerfs vagues, aussi bien dans leur bout périphérique que dans leur bout central ; il diminue en outre l'excitabilité fonctionnelle du cerveau et s'oppose dans une certaine mesure à ses mouvements d'expansion.

M. Grasset (2) a fait des expériences avec l'acétophénone et le benzophénone sur les singes et les chiens. L'acétophénone liquide, à la température ordinaire, a été administrée par la voie hypodermique ou par la bouche soit pure, soit mêlée à la glycérine. Le benzophénone a toujours été donnée dissout dans l'alcool. 17 expériences ont été faites sur 3 singes ; elles ont toutes été négatives au point de vue des effets hypnotiques, dans aucun cas on n'a observé le

(1) *Sem. méd.*, 1885. p. 430.
(2) *Sem. méd.*, 1885, p. 411.

sommeil. Il en a été de même dans les 12 expériences faites sur deux chiens. Mais si M. Grasset n'a eu aucun effet hypnotique dans toutes ses expériences, parmi les effets obtenus, il signale une action hyperthermique remarquable. Ce fait éloigne complètement l'acétophénone et le benzophénone du chloral qui produit toujours un abaissement notable de la température, et les rapproche au contraire, à ce point de vue, de la cocaïne qui élève aussi la température.

Dans la séance de la Société de Biologie du 19 décembre 1885, M. Strauss présente une note, au nom de M. Grasset d'où il résulte que les résultats, obtenus expérimentalement sur les animaux avec l'acétophénone par M. Laborde, concordent absolument avec ceux que M. Grasset a publiés antérieurement et dont nous venons de parler. M. Grasset ajoute que, depuis sa première publication, il a réussi à produire un sommeil léger chez les animaux, mais cependant très réel, à des doses non toxiques, c'est-à-dire 0 gr. 25, en leur faisant absorber l'hypnone par le poumon, au moyen d'injections intra-trachéales.

M. Laborde répond en disant qu'il fait quelques réserves au sujet de la nouvelle voie d'absorption proposée par M. Grasset ; attendu que quel que soit le tissu dans lequel on l'injecte, l'acétophénone donne lieu à une irritation locale extrêmement vive. M. Laborde a donc peine à croire que l'injection directe de cette substance dans la trachée soit inoffensive. L'hypnone s'élimine par les poumons, il n'a pas encore administré cette substance par la trachée, mais il l'a

njectée dans la plèvre sans rien remarquer de particulier à ce point de vue de ses effets physiologiques.

Cœur et circulation. — M. Laborde (1) a constaté que, sous l'influence des injections sous-cutanées d'hypnone, il se produit un abaissement notable de la pression artérielle, et les battements du cœur deviennent excessivement faibles. Il ajoute que ces modifications du côté du cœur sont indépendantes de celles de la respiration, car elles subsistent même après la section du bulbe. Elles sont sous la dépendance du système nerveux cardiaque dont le fonctionnement est modifié et résultent très probablement de la diminution d'excitabilité des pneumogastriques.

MM. Mairet et Combemale (2), ont vu que chez l'homme sain, l'hypnone à la dose de 0 gr. 45 à 0 gr. 60 par voie stomacale, a produit, 5 à 6 heures après son administration une dépression du pouls et une fréquence moins grande, alors qu'au début, il était plein, sans changement de fréquence.

Sang. — M. Laborde a constaté que l'action de l'hypnone sur le sang est très remarquable. Celui-ci prend une coloration noire absolument comme dans l'asphyxie, et il n'est pas douteux qu'une altération de ses éléments ne corresponde à ce changement de coloration.

M. Quinquaud (3), en effet, quelque temps après donne les résultats de ses analyses. Lorsqu'on injecte

(1) *Loc cit.*
(2) *Académie des sciences.* Séance du 18 janvier 1886.
(3) *Sem. méd.*, 1886, p. 166.

une solution d'hypnone dans les veines d'un animal, on constate immédiatement après, dans les analyses du sang : 1° Une augmentation d'acide carbonique : 2° une diminution d'oxygène. Cependant le coefficient d'absorption du sang ne change pas, sa capacité respiratoire reste la même ; et, à l'examen spectroscopique, les deux raies de l'oxyhémoglobine présentent leurs caractères normaux. D'autre part la proportion de glycose augmente d'une façon notable. En résumé l'action de l'hypnone sur le sang se traduit surtout par des phénomènes d'asphyxie. Bien que cette action asphyxique ne se produise qu'avec des doses assez fortes, il n'en est pas moins vrai que cet agent ne devra être employé en thérapeutique qu'avec une grande prudence.

MM. Mairet et Combemale (1) ont noté, lorsque la quantité d'acétophénone ingérée était un peu considérable, une diminution du chiffre de l'hémoglobine, diminution légère mais continue, disparaissant toutefois rapidement après la cessation de l'administration.

Appareil respiratoire. — Sous l'influence des injections d'hypnone, M. Laborde a observé une modification considérable du rythme respiratoire.

Température. — M. Grasset (2), dans ses expériences sur les singes et les chiens, a observé que l'acétophénone et le benzophénone ont une action hypothermique remarquable. Cette action, quelquefois

(1) *Loc cit.*
(2) *Loc. cit.*

légère, s'est élevée d'autres fois à plusieurs dixièmes de degré : 0°6 avec l'acétophénone et 0°45 avec le benzophénone. L'hyperthermie semble plus marquée avec les doses faibles qu'avec les doses élevées.

Excrétions. — MM. Dujardin-Beaumetz et Bardet (1) rappellent que les expériences physiologiques de Popof (de Varsovie) et de Neucki ont démontré que l'hypnone se transformait en acide carbonique et acide benzoïque qu'on le retrouvait finalement dans les urines à l'état d'hippurate.

Dans leurs expériences sur l'homme, MM. Mairet et Combemale ont noté que la miction a été plus abondante pendant les premiers moments qui ont suivi l'administration de l'hypnotique.

Elimination. — L'acétophénone s'élimine assez rapidement par les poumons, ce qui fait que l'odeur de l'haleine devient rapidement désagréable.

Accumulation. — L'acétophénone ne semble pas s'accumuler, l'élimination par les poumons étant une garantie contre cet inconvénient.

II. — EFFETS CLINIQUES

M. Dujardin-Beaumetz a employé l'acétophénone chez l'adulte, à la dose de 0.5 à 0.15 centigrammes, mélangée à un peu de glycérine et ingérée dans des capsules de gélatine. Il détermine un sommeil profond

(1) *Loc. cit.*

et chez les alcooliques, ses propriétés hypnotiques lui ont semblé supérieures à celles du chloral et de la paraldéhyde. Chez les 9 malades auxquels il a administré l'hypnotique pendant plus de 15 jours, il n'a constaté aucun phénomène d'intolérance.

Chez l'homme sain, MM. Mairet et Combemale ont donné l'hypnone en injection stomacale à des doses variant entre 0.10 et 0.30 centigrammes, ils n'ont constaté aucune modification d'aucun appareil ; à des doses plus élevées, 0.45 à 0.60 centigrammes, la circulation et la miction ont été influencées, comme nous l'avons dit tout à l'heure.

Chez les aliénés, leurs recherches ont porté sur 21 malades agités et ne reposant pas la nuit : maniaques, déments par suite de manie, déments par alcoolisme, déments par athéromasie, paralytiques généraux, idiots, épileptiques, hallucinés. La quantité d'acétophénone administrée entre 0.10 et 0.45 centigrammes par 24 heures. Quelques malades ont pris cette substance pendant 11 jours consécutifs, d'autres pendant 5 ou 6 jours seulement. L'hypnone était administré par la bouche, en deux prises, le soir avant le coucher. Comme effets généraux, 3 malades ont accusé des ardeurs à l'épigastre. Comme action hypnotique, l'hypnone n'a aucune action de cet ordre, et, dans la plupart des cas, en particulier chez les maniaques, les épileptiques, les idiots, cette substance a été sans influence sur l'agitation musculaire. D'autres fois, ainsi chez les alcooliques et chez plusieurs paralytiques généraux, l'agitation nocturne a été diminuée.

Les malades, tout en restant éveillés, étaient beaucoup moins bruyants ; MM. Maire et Combemale retrouvaient, dans ces cas, l'action déprimante de l'hypnone sur le système musculaire que leurs recherches physiologiques ont mise en relief.

Chez une malade enfin, tourmentée par des hallucinations se rattachant à une lésion tuberculeuse des poumons, le calme, même le sommeil ont été obtenus. C'est là le seul succès réel qu'ils aient obtenu ; aussi, disent-ils, si ce succès peut engager à continuer l'administration de cette substance dans des cas de même ordre, il n'en reste pas moins acquis que l'acétophénone n'a, dans la thérapeutique psychiatrique, qu'une importance très secondaire comme agent sédatif.

Le point sur lequel M. Laborde attire l'attention, c'est sur l'extrême toxicité de l'hypnone ; il ne faut donc la prescrire qu'avec beaucoup de prudence. Elle ne détermine le sommeil ou plutôt le calme chez certains malades, chez les alcooliques en particulier, que parce qu'elle diminue l'excitabilité cérébrale ; aussi convient-il de réserver son emploi aux cas dans lesquels cette excitation est exagérée.

Lailler (1) attribue à l'hypnone une certaine action sédative dans le délire des aliénés. Sur 13 malades atteints de différentes formes d'aliénation mentale, l'acétophénone a produit quatre fois le sommeil et le calme absolu, cinq fois un calme et un sommeil assez satisfaisants, deux fois la disparition de l'agitation sans sommeil, elle est restée trois fois sans effets.

(1) *Annales médico-psychologiques*, 1886, p. 266.

Un an plus tard, MM. Mairet et Combmeale (1) concluent qu'en aliénation mentale, les faits démontrent que l'hypnone, administrée à des doses variant de 15 à 45 centigrammes, ne jouit d'aucune propriété somnifère. En outre, elle possède une action dénutritive si puissante, qu'on ne saurait sans danger dépasser la dose de 45 centigrammes ni continuer longtemps son administration.

Toutefois certains faits tendent à démontrer que l'acétophénone peut produire indirectement le sommeil, en supprimant des sensations provenant d'organes malades autres que le cerveau (lésions tuberculeuses des poumons, etc.), sensations qui entraînent après elles l'insomnie ; et, à cet égard, cette substance mérite-t-elle peut-être d'être maintenue dans la thérapeutique psychiatrique. Pour justifier cette maintenue, MM. Mairet et Combemale s'appuient sur l'action sédative manifeste, sinon constante, que l'acétophénone exercerait sur l'agitation musculaire. (*Archives de neurologie, janvier 1887.*)

En résumé l'hypnone n'étant ni analgésique, ni anesthésique aux doses thérapeutiques, ne saurait avoir aucune action sur les insomnies douloureuses, ni sur les insomnies qui sont entretenues par les quintes de toux. Elle est sans action sur l'insomnie fébrile et sur celle des morphinomanes, mais elle peut avoir quelque utilité pour combattre l'insomnie nerveuse ou celle produite par les excès alcooliques ou les travaux

(1) *Sem. méd.*; 1887, p. 111.

intellectuels. Il faut cesser le médicament s'il ne produit pas le sommeil. On a reconnu en effet que, en élevant les doses, l'action hypnotique ne se produit pas. En définitive c'est un médicament sur lequel le médecin ne peut compter et qui semble plutôt favoriser le sommeil que le provoquer.

Nous avons vu que l'hypnone était toujours donné en présence de la glycérine ou de l'alcool. Etant donné que la goutte d'hypnone pèse environ 2 centigrammes et demi, on peut employer la formule suivante :

Hypnone V ou X gouttes.
Glycérine 10 grammes.
Loch 50 —



CHLORALAMIDE

Chimie. — Le chloralamide ou chloral formiamide a pour formule $CCl^3CH\begin{smallmatrix}\nearrow OH \\ \searrow AzHCHO\end{smallmatrix}$. Il a été introduit dans la thérapeutique par Von Mering. On le prépare en combinant le formiamide avec le chloral anhydre.

Il se présente sous formes de cristaux brillants, incolores, inodores, de saveur légèrement amère, mais sans causticité. Il se dissout dans 9 parties d'eau froide et 1 partie 1/2 d'alcool à 96°. Il est insoluble dans l'éther, et assez soluble dans l'eau chaude, mais au-

dessus de 60°. il se dédouble; cette décomposition se produit très facilement en présence des alcalins.

I. — EFFETS PHYSIOLOGIQUES

Système nerveux. — L'action physiologique du chloralamide a été étudiée par Kny (1). Il a injecté 25 milligrammes de cet hypnotique en solution aqueuse à des grenouilles. En l'espace d'une demi-heure environ, elles sont tombées dans un état de torpeur avec diminution des reflexes. Il a donné également le chloralamide par voie stomacale à des lapins, à la dose de 1 gr. 1/2 à 2 grammes; ces animaux s'endorment profondément en 20 ou 25 minutes, 12 heures après, ils sont complètement rétablis. (*Therap Monatshefte*, 1889, p. 345).

Mairet (de Montpellier) (2) a étudié la dose toxique du chloralamide, il a tué des chiens au moyen de cette substance, mais il n'indique pas la dose. Comme symptôme constant, accompagnant l'absorption de ce médicament, il a observé l'excitation. Avec des doses faibles comme avec des doses fortes, il a toujours noté une période d'excitation très marquée et cette excitation a été toujours plus prononcée qu'après l'administration du chloral.

M. Quinquaud (3), communiquant deux notes, l'une

(1) Lépine. *Sem. méd.*, 1890, p. 33.
(2) *Bull. méd.*, 1889. p. 541.
(3) *Bull. méd.*, 1889. p. 566.

de Schmitt (de Nancy), l'autre de MM. Mairet et Bose (de Montpellier), dit que ces auteurs expérimentant isolément, sont arrivés à des conclusions identiques. Le chloralamide est un hypnotique au même titre que le chloral qui, à ce point de vue, en constitue l'élément actif. Le sommeil obtenu par le chloralamide est plus lent à se produire et moins profond que celui fourni par des doses correspondantes d'hydrate de chloral.

Tube digestif. — Peabody, Smith et Cleveland (*Med. Record.*, 16 novembre 1889) ont cité des cas dans lesquels le chloralamide avait été très avantageusement employé pour combattre l'insomnie ; tous ces auteurs s'accordent à dire qu'il ne produit aucune irritation locale et est mieux toléré que le chloral. Pourtant on a cité quelques cas de gastralgies provoquées par son usage.

Cœur et circulation. — Plusieurs auteurs, qui avaient étudié l'action du chloralamide, ayant prétendu que cet hypnotique n'avait pas sur le cœur une influence nocive comparable à celle du chloral, Mairet (de Montpellier) (1) a voulu contrôler et a obtenu des résultats un peu contradictoires. Le chloralamide, aussi bien à doses faibles qu'à doses fortes, produit toujours au début de son action, une accélération très manifeste des battements du cœur. Le nombre des pulsations peut s'élever à 150. Cette accélération prouve d'une manière certaine que l'influence de cette substauce sur le cœur n'est pas nulle comme on l'avait dit. En même

(1) *Loc. cit.*

temps, il se produit une congestion très vive de toute la tête et surtout de la face, preuve nouvelle d'une action réelle du médicament sur l'appareil circulatoire.

M. Schmitt (de Nancy) (1) conclut également que le chloralamide comme le chloral ralentit les battements du cœur et abaisse la pression sanguine. Si ses effets sont moins accusés que ceux du chloral, ils n'en commandent pas moins une grande prudence dans l'emploi du médicament chez les cardiaques et les vieillards.

Langgaard (2) (*Ther. Monatshefte*, 1889, p. 461) aurait observé, conjointement avec l'énergie des battements cardiaques, l'abaissement de la tension artérielle. La différence qui existe entre le chloral et le chloralamide, sous le rapport de l'abaissement de la pression, tient uniquement à ce que le chloralamide agit plus lentement; peu à peu le dédoublement du chloralamide se fait dans le sang sous l'influence des sels alcalins qu'il contient.

D'après Kny (3) qui arrive à une conclusion opposée, la tension artérielle n'est pas plus abaissée par le chloralamide que par le sommeil naturel. Ces faits ont été confirmés par quelques expériences de M. Kalaŝz (*Wiener Med. Woch.*, 1889, n° 38 39) et de M. Mering et Zuntz (*Ther. Monatshefte*, 1889, p. 465).

Respiration et température. — Les auteurs sont à peu près d'accord pour dire que le chloralamide comme

(1) Quinquaud, *loc. cit.*
(2) Lépine, *loc. cit.*
(3) Lépine, *loc. cit.*

le chloral, à forte dose, abaisse la température et ralentit les mouvements respiratoires.

II. — EFFETS CLINIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

Accumulation et accoutumance. — Le chloralamide ne semble pas s'accumuler, et l'accoutumance est assez faible quoique constante.

Observations cliniques. — Bilhaut (1) communique une observation intéressante à la Société de thérapeutique (Séance du 22 janvier 1889). Il s'agit d'un malade de 65 ans, artério-scléreux et, depuis deux ans, albuminurique. En 1886, il est pris d'essoufflement, palpitations, perte d'appétit ; il avait une dilatation de l'aorte. Le traitement améliore le malade et l'insomnie est traitée avec succès par le chloral. En 1889, le chloral même, à dose élevée, ne peut plus provoquer le sommeil. Le sulfonal et les autres somnifères ne réussissent que partiellement. Bilhaut donne alors à son malade le chloralamide à la dose de 2 gr. 50, qui amène un sommeil de 11 heures.

A partir du 10 octobre 1889, le malade prend régulièrement (avec un résultat analogue de 10 à 11 h. de sommeil réparateur) 2 grammes de chloralamide tous les deux jours. Il peut rester dans son lit sans éprouver de suffocations ; les nuits sont bonnes depuis six semaines. Bilhaut conclut que le chloralamide agit comme le

(1) *Bull. méd.*, 1889, p. 88.

chloral. La dose utile peut varier, de 1 à 3 grammes, et c'est un hypnotique sérieux qui mérite d'être essayé sur une plus vaste échelle.

Hagen et Hüfler (1) (*Munch. Wochens., août* 1889) ont employé le chloralamide chez un grand nombre de malades, Pour eux, ce corps est un hypnotique puissant au moins égal au chloral. Ils l'ont donné à la dose de 1 gr. 25 à 2 gr. 25 par jour. Les femmes paraissent plus sensibles à son action que les hommes ; aussi, chez elles, la dose de 1 gr. 50 doit être rarement dépassée.

Pour Reichmann (*Deutsche med. Wochens., août 1889*) le chloralamide est un hypnotique sûr et rapide. Le sommeil, obtenu avec 2 et 3 grammes, se produit au bout de 30 à 45 minutes. Jusqu'ici, l'auteur n'a observé aucun accident pouvant donner lieu à une contre-indication. Au réveil, les malades n'éprouvent aucun malaise.

D'après Rabow (*Ther. Gazette, n° 9*), le chloralamide serait moins actif que le chloral, pourtant il lui reconnaît une puissance hypnotique considérable, en particulier chez les aliénés et les neurasthéniques. Jamais il n'a observé d'accidents.

Peiper (*Deutsche Med. Wochens., octobre 1889*) a employé le chloralamide chez 30 sujets. Chez l'adulte, il faut donner 2 à 3 grammes pour obtenir un sommeil qui se produit 1/2 heure à 1 heure après l'ingestion. C'est surtout dans la neurasthénie, la gastralgie et

(1) Schoupe. *Bull. méd.*, 1889, p. 1569.

l'asthme, que le médicament est utile. Dans les cas où l'on fait prendre alternativement le chloral et la chloralamide au même malade, ce dernier hypnotique donne de meilleurs résultats. Les enfants sont particulièrement sensibles ; 0,35 centigrammes produisent 3 heures de sommeil chez un enfant de 11 ans.

Les recherches d'Hagemann et de Strauss (*Berlin. Kli. Wochens.*, *33*) conduisent aux mêmes résultats.

Mais le chloralamide offre des inconvénients. Le sommeil est suivi assez souvent de céphalalgie. Tous les auteurs sont d'avis qu'il ne faut pas dépasser la dose de 3 grammes, sous peine de provoquer un état vertigineux fort pénible, qui peut durer plusieurs heures. Des faits de ce genre sont rapportés par Peiper, Hagemann, Strauss, Langgaard.

D'autre part, cet hypnotique échoue parfois. Alt (1) (*Berlin. Kli. Wochens.*, 1889, *p.* 795) accuse 12 insuccès sur 21 malades; d'autre part, ce serait de l'optimisme de croire qu'il mettra toujours à l'abri des accidents. Sans parler des cardiaques à l'égard desquels la plus grande prudence sera toujours nécessaire.

Alt, en l'expérimentant à dose un peu élevée, il est vrai, sur 2 jeunes femmes en parfait état de santé, a observé des symptômes qui peuvent passer pour de l'intoxication. Au bout d'une heure, toutes deux avaient des vertiges et du malaise. Puis, chez une, de l'ivresse, de l'excitation loquace ; chez l'autre, de la persistance et de l'aggravation des sensations vertigi-

(1) Lépine, *loc. cit.*

neuses ; de la céphalalgie postérieure, des envies de vomir. 3 heures après l'ingestion, les accidents étant à leur summum d'intensité, on fait, à la dernière, le lavage de l'estomac sans résultat. L'organe était vide, et les envies de vomir ne furent pas diminuées. Après un sommeil un peu plus long que d'habitude, elles se réveillèrent le lendemain avec un léger malaise et un peu de douleur à la nuque.

En résumé, le chloralamide a une grande analogie d'action avec le chloral, avec une action moins irritante sur le tube digestif.

Les doses seront de 1 gr. 50 pour les femmes, 2 à 3 grammes pour les hommes ; on n'oubliera pas que les enfants sont très sensibles au chloralamide.

En injections sous-cutanées, le chloralamide pourra être donné à la dose de 23 milligrammes à 3 centigrammes par injection.

On peut donner enfin cet hypnotique en lavement, suivant la formule suivante :

Chloralamide...............	2.50 à 3 grammes.
Acide chlorhydrique dilué...	II gouttes.
Eau distillée................	100 grammes.



APPENDICE. — CHLORALIMIDE

C'est un corps qui a pour formule ccl^3 cH AzH. Il est incolore, inodore, insipide, cristallisable en longues

aiguilles, insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'éther et le chloroforme.

M. Choay (1) au nom de M. Béhal présente ce corps à la Société de médecine pratique (décembre 1889). Il a été trouvé dans les produits d'altération du chloral-ammoniaque. L'étude des produits chimiques de la chloralimide laisse entrevoir la possibilité d'une application thérapeutique. Cette substance a surtout l'avantage d'être dépourvue d'odeur et de saveur ; elle possède une grande stabilité. Les propriétés du chloralimide sont mal connues ; elles semblent analogues à celles du chloralamide ; on suppose même que le premier serait plus actif que le second parce qu'il donne, en se dédoublant, à poids égal, plus de chloroforme.



MONOCHLORAL ET BICHLORAL-ANTIPYRINE

A la fin de l'année 1889, un pharmacien M. Blainville avait essayé de mélanger le chloral et l'antipyrine. Il vit se former des gouttelettes déterminant par l'agitation un trouble persistant, trouble, dû à la production d'un liquide huileux qui laissait déposer des cristaux. Entre temps un pharmacien du Mans remettait à M. Pertes, pharmacien de l'hôpital Saint-Louis, de beaux cristaux, résultat de la combinaison du chloral

1) *Bull. médic.*, 1889, p. 1538.

et de l'antipyrine. Enfin un pharmacien de Dreux, M. Bonnet, envoyait des échantillons à M. Bardet.

Chimie. — Reuter en 1890 obtenait par déshydratation, en chauffant à 115° un mélange d'antipyrine et d'hydrate de chloral, un corps qui diffère complètement des combinaisons qu'ont obtenues MM. Béhal et Choay (1). Le corps de Reuter était un produit anhydre qui avait subi par la chaleur une transformation moléculaire.

Pour préparer l'hypnal ou monochloral-antipyrine, on fait réagir l'une sur l'autre des solutions très concentrées d'antipyrine et de chloral, l'antipyrine étant en excès et l'on agite le mélange. On obtient des cristaux qui sont une combinaison de 45 parties en poids de chloral et de 55 parties d'antipyrine, dont le nom chimique serait trichloracétyl-phényl-diméthyl-pyrazolone. L'hypnal cristallise en énormes cristaux rhombiques. transparents, inodores, de saveur salée, n'ayant plus, par conséquent, la saveur caustique du chloral, ni l'amertume de l'antipyrine. Il se dissout daus cinq à six fois son poids d'eau chaude et fond à 58°-60°. Traité par une base diluée, il se dédouble en antipyrine et en chloral. Il donne du chloroforme sous l'influence de la chaleur.

Si l'on prend des solutions concentrées, contenant l'une, deux molécules d'hydrate de chloral, et l'autre une molécule d'antipyrine, les cristaux formés contiennent deux molécules d'hydrate de chloral. C'est le

(1) *Journal de pharmacie et de chimie*, 1er avril et 1er mai 1890.

bichloralantipyrine. Les cristaux se présentent sous forme d'aiguilles prismatiques, qui donnent avec le perchlorure de fer la réaction rouge sang caractéristique de l'antipyrine et qui réduisent à chaud la liqueur de Fehling.

I. — EFFETS PHYSIOLOGIQUES.

Doses toxiques. — Les recherches de Soutakis (1) sur le monochloral et le bichloral antipyrine, lui ont démontré que ces corps agissent en général comme le chloral et en tant que chloral.

Chez les animaux, la dose toxique est à peu près la même, un gramme environ par kilogramme. Cependant si on compare cette dose brute à la quantité de chloral qu'elle contient, on constate un fait assez curieux, paradoxal même, pourrait-on dire, si on remarque que les deux substances paraissent agir surtout, sinon exclusivement, comme chloral. Puisqu'il en est ainsi, la toxicité de ces deux corps devrait être rigoureusement en rapport avec la quantité de chloral que chacun d'eux contient. Or, il n'en est rien puisque leur toxicité est la même, alors cependant que l'un d'eux contient plus d'un tiers de chloral que l'autre.

Ainsi dans ses expériences, Soutakis donne l'exemple de deux chiens. Chez l'un, en injection intra-veineuse,

(1) *Thèse Paris*, 1890.

le chloral contenu dans le mono-chloral antipyrine est toxique à la dose de o gr. 45 à o gr. 50 par kilogramme; chez l'autre, le chloral contenu dans le bi-chloral n'est toxique qu'à la dose de o gr. 60 à o gr. 65 par kilogramme.

Soutakis attribue ces phénomènes à la combinaison même, en certaines proportions, de chloral et d'antipyrine; cette dernière substance, en ces proportions, renforçant l'action nocive du chloral. En effet les doses d'antypirine contenues dans la dose toxique du composé chloralé, monte à o gr. 50 à 0,60 par kilogramme, or à cette dose, ainsi que M. Gley l'a démontré, l'antipyrine détermine quelques troubles cardiaques, irrégularités et surtout affaiblissement des contractions. Cette action s'ajouterait à celle de même sens et beaucoup plus énergique que le chloral exerce sur le cœur. Ainsi s'expliquerait la glus grande toxicité du chloral dans le monochlorate-antipyrine (1).

Bien que l'antipyrine à dose toxique produise des convulsions, en ne peut arriver à les produire chez les animaux empoisonnés par le monochloral et le bichloral-antipyrine à cause de leur antagonisme physiologique avec le chloral qui empêche les convulsions.

Système nerveux. — Soutakis dans ses expériences a vu que le monochloral et le bichloral antipyrine possèdent une action somnifère à la dose de o gr., 20 à 0,25 par kilogramme d'animal, sur le chien en injec-

(1) Gley avait fait antérieurement une communication à ce sujet. Voir *Bulletin médical*, 1889, p. 589.

tion intra-veineuse, A cette dose, la sensibilité est seulement diminuée, les reflexes sont conservés. Ce n'est qu'à la dose de 0 gr. 15 à 0,35 environ par kilogramme que les reflexes sont abolis et que survient l'anesthésie. Mais les premiers phénomènes sont, comme avec le chloral pur, quelques phénomènes d'agitation générale, mouvements de l'animal, accélération et irrégularité respiratoire plus ou moins marquées suivant les animaux. Ensuite seulement se produit le sommeil puis plus tardivement l'anesthésie. On observe en outre presque toujours une particularité : dans la période qui précède le sommeil, et lors du sommeil commençant, on observe une série de déglutitions et quelques efforts de vomissements non suivis d'effets d'ailleurs, signe probable d'une excitation bulbaire (1).

Mme Frenkel (2) a injecté une dose de 1 à 2 grammes d'hypnal à six lapins. Tous les animaux ont présenté de la somnolence, puis du sommeil, accompagné d'abaissement de la température. Aucun animal n'a succombé et n'a paru même incommodé. Les symptômes observés se rapprochent beaucoup de ceux qui surviennent après l'absorption du chloral.

Tube digestif. — Mme Frenkel donne à l'hypnal une grande supériorité sur le chloral parce que le monochloral-antipyrine n'aurait pas le goût désagréable du chloral et n'irriterait pas l'estomac, la

(1) Soutakis, *loc. cit.*
(2) *Thèse Paris*, 1890.

médication pouvant être prolongée chez un individu sans arriver à l'intolérance par fatigue gastrique. L'hypnal serait donc un excellent procédé thérapeutique pour administrer facilement le chloral et l'antipyrine, en permettant d'éviter les effets irritants qu'ils ont tous deux sur l'estomac.

Cœur et circulation. — Si on injecte à une grenouille un demi-centimètre cube d'une solution au 1/10e de l'un ou l'autre des chloral-antipyrine, au bout de 5 à 7 minutes, on observe un ralentissement des battements du cœur ; ce ralentissement augmente et le cœur s'arrête assez vite en diastole ; le ventricule et l'oreillette sont gorgés de sang noir. Si on injecte 1cc de la même solution au 1/10e, le ralentissement des battements se produit plus brusquement et dure peu, car l'arrêt arrive vite. Après l'arrêt du cœur, il y a persistance des reflexes. Ce sont là des phénomènes qui se rapprochent beaucoup de ceux du chloral.

Sur le cœur et les vaisseaux des mammifères, on retrouve encore les effets habituels du chloral. Après chaque injection, le cœur se ralentit et la pression intra-artérielle s'abaisse, ce dernier effet étant beaucoup plus marqué que le premier. Après plusieurs injections, les battements du cœur tendraient à se régulariser, tandis que la pression continuerait à baisser ce qui tiendrait à l'antipyrine. Après un certain nombre d'injections, même si l'on pratique la respiration artificielle, le cœur s'arrête.

M. Schmitt (de Nancy) (1) trouve que les deux chlo-

(1) *Société de biologie*, 1890.

ral-antipyrine abaissent la tension artérielle, diminuant le nombre et la puissance des battements cardiaques ; mais leur action en ce sens est moins marquée que celle du chloral. Le bichloral-antipyrine a des effets cardio-vasculaires un peu plus accentués que le monochloral.

Respiration. — Les deux chloral-antipyrine produisent des troubles respiratoires comparables à ceux du chloral. Aussitôt après l'injection dans la veine, la respiration devient plus superficielle, la poitrine reste gonflée, l'inspiration se fait de plus en plus insuffisamment, il y a donc tendance à l'arrêt en expiration. Mais après cette phase, les injections continuant, survient une période d'accélération respiratoire, qui peut manquer avec le bichloral, mais qui est très marquée avec le monochloral-antipyrine. Enfin, peu à peu, la respiration se ralentit de plus en plus ; elle devient exclusivement abdominale, et l'on voit se produire les longs arrêts respiratoires ; la respiration s'arrête définitivement en expiration.

M. Schmitt (de Nancy) conclut aussi que les deux chloral-antipyrine ont sur la respiration une action sensiblement semblable à celle du chloral.

Température. — Il ajoute que ces deux substances produisent un abaissement de la température, mais à dose égale, le bichloral a un effet un peu plus marqué que le monochloral.

Urines. — Soutakis a noté chez plusieurs cardiaques de l'augmentation de la diurèse et de l'augmentation de l'albumine qu'il attribue à la vaso-dilatation.

II. — EFFETS CLINIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

Mme Frenkel a administré le monochloral antipyrine dans les cas les plus variés que peut offrir la clinique journalière. Dans les cas les plus ordinaires, le sommeil arrivait comme avec le chloral, et il présentait les mêmes caractères, c'est à-dire un sommel calme et réparateur. Au réveil pas de nausées ou de phénomènes désagréables ; les phénomènes douloureux étaient amendés de la même manière qu'après l'administration de l'antipyrine. Mme Frenkel a remarqué que souvent, chez les gens qui toussent, on voit arriver par l'hypnal une résolution des phénomènes spasmodiques et une notable diminution de la toux.

Les observations cliniques de M. Soutakis sont intéressantes. Il étudie d'abord les chloral-antipyrine chez les cardiaques. L'action de ces substances a été fâcheuse chez les cardiaques mitraux ainsi que l'ont démontré ses quatre premières observations.

Chez un premier malade atteint de rétrécissement mitral avec troubles myocardiques, le bichloral pris à la dose de 2 grammes a occasionné des tremblements, des soubresauts et l'augmentation de la dyspnée cardiaque. Dans un second cas de rétrécissement mitral, le bichloral à la même dose a produit les mêmes troubles et, en outre, fait important, une attaque syncopale et deux épistaxis assez intenses.

Dans deux rétrécissements mitraux, le monochloral,

à la dose de 2 grammes, amène de l'agitation, des tremblements, des soubresauts, de l'augmentation de la dyspnée ; dans un des deux cas, de l'augmentation de l'albumine, de l'abaissement de la pression et de la diurèse.

Les aortiques, au contraire, paraissent mieux tolérer ces médicaments. Dans un cas d'insuffisance aortique, avec 3 grammes de monochloral-antipyrine, on obtient un sommeil tranquille, d'une durée variant de 7 à 8 heures, et cela pendant trois jours. A une autre insuffisance aortique non compensée, Soutakis donne 2 grammes de bichloral-antipyrine, qui donne un sommeil de 4 heures. Il observe une tendance à la somnolence, une augmentation très manifeste de l'amplitude du pouls, une légère augmentation de l'albumine et de l'œdème périmalléolaire ; la pression, ainsi que la diurèse, n'ont pas été modifiées.

Chez un malade atteint d'une hypertrophie de croissance, le sommeil obtenu par le monochloral et le bichloral a une durée de 7 à 8 heures. On a constaté de nouveau une augmentation manifeste de l'amplitude du pouls, avec augmentatien de la diurèse et diminution de la pression.

L'administration du monochloral et du bichloral chez les tuberculeux insomniques donne de bons résultats au point de vue somnifère, procurant un sommeil calme de 7 à 8 heures environ ; mais, dès le deuxième ou troisième jour, Soutakis a cessé ces médicamunts qui occasionnaient des troubles gastro-intestinaux. Il n'y a pas eu la moindre amélioration dans la

fréquence de la toux, la diminution de la fièvre et l'expectoration. Il y a eu plutôt une légère augmentation de la transpiration.

Dans un cas de salpingite avec troubles gastriques, on administre 2 grammes de bichloral en lavement. L'effet somnifère était bon, mais, après le second lavement, il s'est produit une irritation du rectum.

Dans tous les cas d'insomnies douloureuses, Soutakis a obtenu de bons résultats au point de vue somnifère ; le sommeil a été calme en général, d'une durée de 7 à 8 heures. Soutakis a noté dans quelques cas du vertige, des étourdissements, des maux de tête, des tremblements des membres, de l'agitation avant et après le sommeil.

Dans les cas d'insomnies douloureuses, Soutakis a obtonu le sommeil tranquille de plusieurs heures, mais jamais il n'a constaté la moindre amélioration de la douleur, qu'il ait donné le bichloral ou le monochloral qui contient plus d'antipyrine. Comme contre-épreuve, on a administré à ces malades de l'antipyrine ; or, à part un cas, on a constaté toujours des améliorations très marquées et quelques guérisons complètes.

Les résultats cliniques de Soutakis, au point de vue paralgésiant et antispasmodique, diffèrent essentiellement de ceux de M. Bardet qui considère ces médicaments comme paralgésiants et antispasmodiques.

M. Bardet (1) est le premier qui étudia cliniquement le monochloral antipyrine. Il a essayé cet hypnotique

(1) *Soc. thérapeutique*, 12 mars 1890.

dans 22 cas, dont 1 laryngite striduleuse, 3 insomnies causées par des névralgies, 7 insomnies causées par des maux de dents, 3 insomnies causées par la trachéite, 5 insomnies chez des tuberculeux avec fièvre et toux opiniâtre, 3 insomnies dues à des causes diverses. Dans tous ces cas, M. Bardet a pu constater que le sommeil arrivait facilement comme avec le chloral, et que la douleur était le plus souvent supprimée ou tout au moins calmée comme avec l'antipyrine. Les phénomènes spasmodiques, la toux surtout, lui ont paru singulièrement atténués, et la dose de 1 gramme a toujours été suffisante pour produire un sommeil calme de plusieurs heures chez des gens qui souffraient. Or, 1 gramme d'hypnal renferme combinés 45 centigrammes environ de chloral et 55 centigrammes d'antipyrine ; la dose hypnotique et analgésiante est donc très faible, ce qui est un avantage. Il considère l'hypnal comme un excellent procédé pour administrer facilement et agréablement le chloral et l'antipyrine, en permettant d'éviter les effets irritants qu'ils ont tous deux sur l'estomac.

M. Schmitt (de Nancy) (1) déclare que le monochloral-antipyrine présente sur l'hydrate de chloral les avantages d'une administration plus facile, d'effets soporifiques plus accusés (la question des effets analgésiques étant réservée), enfin d'une action moins accusée sur la circulation. Le bichloral-antipyrine ne présente aucun avantage ni sur le monochloral ni sur le chloral hydraté.

(1) *Bull. médic.*, 1889, p. 639.

Mme Frenkel conclut ainsi pour l'hypnal ou monochloral-antipyrine : il n'a presque pas de goût, son odeur est nulle, ce qui lui donne une supériorité réelle sur le chloral au point de vue de la facilité de son ingestion, surtout chez les enfants. Les propriétés des composants chloral et antipyrine se retrouvent dans l'administration de l'hypnal ; c'est donc un médicament qui est à la fois hypnotique et analgésique. La combinaison chimique du chloral et de l'antipyrine produit une véritable union thérapeutique et les propriétés hypnotiques du chloral y sont exaltées par les propriétés nervines de l'antipyrine. L'hypnal produit des effets hypnotiques, à dose d'environ un tiers ou moitié plus faible que le chloral. L'hypnal peut surtout rendre des services dans les insomnies causées par la douleur.

M. Soutakis conclut d'une façon bien différente. Le monochloral et le bichloral-antipyrine, à la dose de 2 à 3 grmmes, sont des médicaments somnifères comparables au chloral. Ils n'ont aucune action paralgé, siante. Ils doivent être proscrits chez les cardiaques-surtout quand ceux-ci sont atteints de troubles de compensation, ils augmentent en effet la stase sanguine et par cela même assez souvent la quantité d'albumine. Ils peuvent être administrés impunément comme somnifères aux aortiques, dans la période de compensation. Ils n'ont aucune action sur la dyspnée soit cardiaque soit pulmonaire. Ils augmentent dans quelques cas légèrement la diurèse. Ils sont presque aussi irritants sur le tube digestif que le chloral. Comparés au sulfonal et aux nouveaux somnifères de la

série chloralique, le monochloral et le bichloral-antipyrine leur sont de beauconp inférieurs, par suite surtout de leur action dépressive sur les vaisseaux et le cœur, quoique cette action dépressive soit moins marquée que celle du chloral.

En résumé, au milieu de ces opinions contradictoires, nous voyons que le monochloral et le bichloral-antipyrine sont des hypnotiques inférieurs au chloral, bien qu'ils puissent rendre quelques services, chez les aortiques par exemple, l'adjonction d'antipyrine ne semble pas leur donner une valeur paralgésiante bien nette.

Les chloral-antipyrine pourront être donnés par la voie rectale, mais ils pourront occasionner de l'irritation du gros intestin.

Suivant Mme Frenkel et M. Bardet, on peut employer ces hypnotiques en injections hypodermiques, car ils n'exercent aucune action irritante.

Administrés par la voie stomacale, M. Schmitt (de Nancy) prétend que le monochloral antipyrine est plus toxique que le chloral qu'il contient. Le bichloral est un peu plus toxique que le monochloral, mais la différence est très légère.

La dose sera de 2 à 3 grammes en deux fois, 2 à 3 heures avant le coucher.

La formule suivante peut être employée, la potion est agréable au goût et bien acceptée par les enfants :

Potion (Bardet) :	Hypnal......	1, 2 ou 3 grammes
	Chartreuse.........	4 grammes
	Eau................	15 grammes

HYPNAL-HÖCHST

Chimie. — M. Filehne (1) (*Berlin. Klin. Wochens.*, 1893, n° 5, p. 105), vient de publier une note dans laquelle il affirme que l'hypnal, préparé par Höchst, est réellement doué de propriétés somnifères. L'hypnal-Höchst diffère de l'hypnal de commerce par sa composition chimique. Le premier a pour formule : $C\ Cl^3CH\ (OH)^2\ C^{11}H^{12}Az^2O$ et fond à 67°5 ; le second a pour formule : $C\ (Cl^3CHO\ OH)\ C^{11}H^{11}Az^2O$ et fond à 194°. L'hypnal-Höchst est très soluble dans l'eau chaude et donne les réactions de l'antipyrine quand on le traite par le perchlorure de fer. L'hypnal du commerce est à peu près insoluble dans l'eau même bouillante, et ne donne pas les réactions de l'antipyrine, quand on le traite, soit par le perchlorure de fer, soit par le nitrite de sodium.

Effets physiologiques. — Voici ce que dit M. Filehne de l'action physiologique de l'hypnal-Höchst :

L'action somnifère et calmante de l'hypnal ne dépend pas exclusivement de la richesse du nouveau médicament en chloral (ce dernier figure pour 45 o/o et l'antipyrine pour 55 o/o). La dose efficace d'hypnal n'est pas sensiblement supérieure à celle du chloral ; elle

(1) *Revue internationale de thérap. et pharmac.*, 15 fév. 1893, p. 53.

devrait être double, si le chloral entrait seul en jeu dans la production des effets somnifères. D'autre part, 0 gr. 75 de chloral et 1 gr. 65 d'hypnal (contenant 0 gr. 75 de chloral) produisent chez le lapin des effets sensiblement différents ; ainsi la prostration est beaucoup moins prononcée avec le second médicament qu'avec le premier. Avec des doses plus fortes, par exemple 1 gr. de chloral et 2,2 d'hypnal (contenant 1 gr. de chloral), on constate que l'animal chloralisé est profondément engourdi, tandis que l'animal hypnalisé peut encore être réveillé quand on l'excite. Les troubles vaso-moteurs qu'entraîne l'administration du chloral, même à faible dose, chez les animaux, font défaut avec de petites doses d'hypnal ; ils ne se manifestent qu'autant qu'on administre l'hypnal à doses plus élevées, et ils sont alors proportionnels à la quantité de chloral contenue dans l'hypnal.

Doses et modes d'administration. — Chez l'homme, l'hypnal peut être administré en solution aqueuse à 1 pour 10. La saveur du médicament est si peu prononcée qu'il est superflu de recourir à un correctif. Au besoin, on pourra ajouter du sirop d'écorces d'oranges amères ou une teinture aromatique à la solution. La dose nécessaire pour dormir est de 1 à 2 grammes, quelquefois 3 grammes chez un adulte. L'effet somnifère se manifeste de 10 à 30 minutes après l'ingestion du médicament ? il fait quelquefois défaut comme il arrive pour tous les autres hypnotiques.

Sur un total de 124 essais, un échec complet a été noté 27 fois ; 20 autres fois, le nouveau médicament n'a

produit que des effets somnifères insuffisants. Des résultats satisfaisants ont été obtenus chez des déments en proie à une agitation légère, dans des cas de delirium tremens au début, dans des cas de chorée, dans des cas d'agrypnie essentielle, dans des cas d'insomnie en rapport avec des souffrances physiques. Chez les déments en proie à une agitation violente, l'hypnal s'est révélé inférieur au chloral.

M. Filehne conseille de prescrire :

Hypnal. . . 10 parties.

Faire dissoudre dans :

Eau . . . . 100 —

Prendre une cuillerée à bouche le soir avant le coucher. Si l'effet somnifère fait défaut au bout d'une demi-heure, le malade prendra une demi-cuillerée à bouche.

Au besoin, on remplacera 10 gr. d'eau par la même quantité de sirop d'écorces d'oranges amères. Ou bien encore :

Hypnal . . . . 1 partie

A réduire en poudre fine et diviser en dix paquets. Prendre un ou deux de ces paquets le soir.

URÉTHANE

Chimie. — L'uréthane ou carbonate d'éthyle a pour formule $COAzH^2\ OC^2\ H^5$. C'est un corps qui cristallise en larges lames brillantes, incolores et transparentes, d'une odeur faible rappelant celle de la paraffine ; d'une saveur fraîche, un peu amère, analogue à celle du nitre ; elle est très soluble dans l'eau, l'alcool et l'éther. On l'obtient de plusieurs façons dont la plus simple consiste à chauffer un excès d'alcool en présence de l'urée.

Quoique l'uréthane ait été étudiée en 1833 par Dumas et Cahours, c'est Schmiedeberg qui le premier en 1884 (1) l'introduisit dans la thérapeutique. Il pensa que la fonction d'un radical éthyle ou méthyle dans la formule de l'acide carbonique devait créer des propriétés hypnotiques.

Système nerveux et muscles. Doses toxiques. — Coze (2) dans son excellent travail sur l'uréthane nous donne des résultats intéressants tirés de ses expériences. 0 gr. 05 de cet hypnotique chez la grenouille amène un peu d'excitation, bientôt suivie d'une légère torpeur qui passe vite ; 0 gr. 10 produisent, après une courte période d'excitation, de l'abattement, de la résolution musculaire, avec diminution des reflexes, puis l'animal

(1) *Soc. de médec. de Strasbourg*, décembre 1884.
(2) *Bull. génér. de thérap.*, 1886, t. 110, p. 337.

s'endort, profondément anesthésié ; la respiration apparente ne se fait plus, l'animal paraît mort. Dans cet état, le cœur mis à nu, se contracte parfaitement.

Une grenouille, anesthésiée avec les doses fortes de 0 gr. 15, 0 gr. 20, 0 gr. 25 est remise complètement le lendemain, 0 gr. 45 à 0 gr. 50 sont des doses toxiques. Les muscles d'une grenouille ainsi anesthésiée se contractent très bien par l'électricité. Le cobaye est très sensible à l'uréthane ; 1 gramme injecté sous la peau, amène le sommeil en quelques minutes, après une courte période d'excitation ; les reflexes conservés au début, diminuent peu à peu, lorsque l'animal couché sur le flanc est endormi. Le lendemain il est encore sous l'influence du médicament ; il ne marche que quand on le pousse, il est engourdi, il a perdu le pouvoir de vouloir, 48 heures après, il est complètement remis.

2 grammes accentuent fortement ces phénomènes, l'anesthésie est complète. 2 grammes ont été mortels pour la plupart de ces petits animaux.

Chez le lapin, l'action sur le système nerveux se traduit aussi par l'excitation ; l'animal court, se heurtant aux obstacles, sans direction volontaire précise ; puis à cette agitation succède un grand calme ; l'animal se couche avec une forte tendance au sommeil ; les reflexes persistent encore. Si la dose est plus forte, l'animal se couche sur le flanc ; il devient peu à peu insensible, il est endormi ; cet état peut durer plusieurs heures. Le lendemain ou le surlendemain, suivant la dose, le lapin est encore engourdi ; il mange un peu, mais se meut à peine ; il semble qu'il ait perdu la faculté de vouloir. Il peut se

tenir sur ses jambes, mais les extrémités postérieure, présentent encore un état semi-parétique et une difficulté dans la contraction musculaire.

Pour produire ces effets, il faut des doses de 3, 4 5 grammes ; une dose de 7 grammes est mortelle pour un lapin de près de 2 kilogrammes.

Le système nerveux ganglionnaire est aussi influencé par l'uréthane ; il se produit des mouvements vermiculaires péristaltiques de l'intestin.

Chez le chien, le système nerveux est influencé de même : période d'excitation, sommeil, même inertie volontaire, même paresse dans la marche, tout cela accompagné d'une anesthésie complète à forte dose, si bien que l'animal reste insensible au contact du fer rouge.

M. Coze a administré l'uréthane aux chiens aux doses de 3, 5, 8 grammes soit en injections sous-cutanées, soit en injections péritonéales ; par cette dernière voie, l'absorption est très rapide et l'anesthésie plus facilement obtenue.

Ainsi chez tous les animaux, M. Coze a noté une période très courte d'excitation, la production du sommeil, la résolution musculaire, l'anesthésie générale, et ensuite un retour lent à l'état normal, sans autre trouble qu'une certaine dépression du système nerveux.

M. Eloy (1), collaborateur de M. Huchard, a fait des expériences sur les animaux. Il a vu que les hautes doses d'uréthane ne sont pas ou sont très peu toxiques ; elles

(1) *Bull. génér. de thérap.*, 1886, t. 110, p. 103.

abaissent la température, produisent l'engourdissement, le sommeil, la diminution de la motilité et de la sensibilité, un certain état cataleptiforme, mais elle ne trouble pas les fonctions sensorielles. Chez le cobaye, elle détermine au réveil un état d'hyperesthésie réelle qui disparaît assez rapidement. Un des lapins de M. Eloy est resté plongé dans le sommeil le plus profond pendant toute une journée, sous l'influence de l'uréthane administrée à la dose de 3 grammes par injection sous-cutanée. 9 grammes injectés à un autre lapin n'ont pu produire la mort.

MM. Mairet et Combemale (1) ont observé les phénomènes suivants avec des doses d'uréthane de 3 à 5 grammes; de la congestion céphalique, de la durée d'une demi-heure environ, se traduisant par la rougeur de la face, du larmoiement et des tournements de tête le sommeil n'est pas obtenu. Chez les animaux qui ont succombé à des doses toxiques, on trouve des congestions de tous les organes, en particulier des parties centrales du cerveau.

Tube digestif. — L'uréthane est en général sans action sur le tube digestif, cependant après un usage prolongé, elle produit une irritation de l'estomac.

Circulation et sang. — Avec les tracés pris sur le cœur de la grenouille, M. Coze observe au début une légère accélération des battements; puis, après 15 à 20 minutes, il se produit un ralentissement qui peut réduire de moitié le nombre des pulsations. La systole

(1) *Acc. des Sc.* Séance du 5 avril 1886.

ne perd pas de son amplitude, la régularité des battements n'est pas modifiée.

Les animaux à sang chaud présentent la même accélération au début, suivie d'un ralentissement prononcé lorsqu'on administre des doses très fortes. La pression sanguine, étudiée chez le chien avec le manomètre de Tatin, étant en moyenne, à l'état normal, de 23 centimètres de mercure, monte dans les premières minutes jusqu'à 28 centimètres, pour redescendre ensuite à la moyenne normale.

Chez tous les animaux, on note au début une circulation plus activée, dans la patte et le mésentère de la grenouille, le phénomène est très accentué. Les oreilles des animaux à sang chaud sont chaudes et présentent des battements artériels assez intenses. Lorsque le médicament a amené le sommeil, la çirculation diminue, les oreilles pâlissent et se refroidissent, ces modifications ont été constantes.

Le sang artériel, même avec les doses les plus fortes, a conservé toute sa rutilance. D'après l'analyse des gaz du sang, il y aurait 4^{cc} pour 100 d'oxygène en plus fixés sur les globules du sang artériel chez le lapin. En outre, chez ce même animal, la capacité respiratoire du sang étant de 13 millimètres cubes d'oxygène à l'état normal, devient de 0,15 quand le sang est uréthanisé, la capacité respiratoire est donc augmentée. Il en est de même de la quantité d'hémoglobine; à l'état normal, nous trouvons que le millimétre cube de sang contient 0,062 milligrammes d'hémoglobine et que, sous l'influence de l'uréthane,

ce chiffre monte à 0,072. On peut se demander, à la suite de ces résultats, si le sang, retenant plus d'oxygène, cède ce gaz moins facilement au système nerveux, et contribuerait ainsi à l'action dépressive produite.

M. Huchard (1) n'a relevé aucune modification dans la pression vasculaire. Sous l'influence de l'uréthane, les pulsations radiales chez les malades lui ont paru parfois ralenties.

Respiration. — Sous l'influence de l'uréthane, le ralentissement de la respiration est des plus manifestes. Après la courte période d'excitation initiale, c'est pour ainsi dire le premier symptôme appréciable de l'action de l'hypnotique, Chez le cobaye et le lapin, la respiration qui dépasse largement 100 par minute, peut tomber à 40, quand le sommeil se produit et surtout si l'on arrive à l'anesthésie.

Température. — Dans toutes les expériences faites sur les animaux, on a trouvé, en général, un abaissement de la température qui variait de quelques dixièmes de degré, à 1 et 2 degrés, suivant les doses.

Sécrétions et excrétions. — Les sécrétions salivaires et lacrymales sont augmentées. Au début, les animaux urinent abondamment; il n'en est plus de même quand l'action du médicament est à son maximum ; M. Coze a noté chez le chien et chez le lapin un peu de diarrhée. La nutrition ne paraît pas entravée; des animaux qui ont servi à des expériences répétées, n'ont pas perdu

(1) *Loc. cit.*

de leur poids. Toutefois, les animaux, pendant 24 et 48 heures après, ne mangent pas; ils peuvent perdre de 30 à 60 grammes, mais, quelques jours après, la réparation est faite.

M. Huchard a observé également l'augmentation de la secrétion salivaire sous l'influence de l'uréthane, mais il n'a jamais constaté la diurèse. La destruction de l'albumine est diminuée, l'excrétion du phosphore diminue aux fortes doses (1).

Antagonisme avec la strychnine. — M. Coze, qui recommande l'emploi de l'uréthane dans les maladies convulsives, en général, et dans la strychnine, a fait des expériences au sujet de l'empoisonnement par ce tétanisant,

Il injecte à une grenouille 1 décimilligramme de strychnine, il se produit un tétanos immédiat. Il lui injecte ensuite 0,25 centigrammes d'uréthane ; en 4 minutes, le tétanos s'arrête, l'animal étant en résolution complète, le lendemain, la grenouille était remise. Un mélange de strychnine et d'uréthane, injecté d'un seul coup, n'amène aucun phénomène tétanique, mais de la résolution musculaire.

Sur le cobaye, il a obtenu les mêmes effets. A un lapin de 1 kilogramme, il injecte 18 décimilligrammes de strychnine, quand 6 décimilligrammes représentent la dose toxique chez cet animal, il injecte ensuite 3 grammes d'uréthane. Le surlendemain, l'animal est complètement remis, sauf un peu de parésie du train

(1) Chittenden. *Rev. Sc. médic.*, 1889, t. XXXIV, p. 72.

postérieur. Il obtint les mêmes résultats chez un chien de 10 kilogrammes auquel il injecta successivement 5 milligrammes de strychnine et 5 grammes d'uréthane.

II. — EFFETS CLINIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

Schmiedeberg (1) (de Strasbourg), Jolly (1), Sticker (de Giessen) (1), von Jacksch (de Vienne), à la suite de quelques expériences sur les animaux et d'observations cliniques, ont reconnu l'action calmante et soporifique de l'uréthane (1). Ils ont démontré qu'à la dose de 50 centigrammes à 1 gramme, elle était capable de déterminer assez rapidement un sommeil calme, exempt de rêves, de rêvasseries, et ne laissant après lui ni cèphalalgie, ni cet état d'hébétude particulière qu'on observe trop souvent après l'emploi des préparations opiacéees. Ils ont démontré encore le faible pouvoir toxique de cet agent qui, à ce titre, peut être sans crainte utilisé dans la médecine infantile.

M. Huchard a ordonné 32 fois l'uréthane à 14 malades souffrant tous d'insomnie à des degrés différents et atteints d'affections diverses. Tous, sauf deux atteints d'infiltration granuleuse généralisée, avec toux incessante et dyspnée très accusée, lui ont paru éprouver les bienfaits de cette médication ; bienfaits qui se sont manifestés par un sommeil calme, paisible, sans rêves ni cauchemars, sans troubles digestifs ou céphaliques

(1) *Loc. cit.* Huchard.

consécutifs. Le sommeil est survenu de 10 minutes à 1 heure après l'administration du médicament ; il a eu une durée de 4 à 10 heures, et quelques-uns de ses malades ont même dû être réveillés le lendemain.

Les doses employées, chez les adultes, ont été de 3 à 4 grammes pris en une seule fois dans un julep gommeux. Cette dose est supérieure de 1 à 2 grammes à celle indiquée par les auteurs allemands. Cette quantité de 3 à 4 grammes doit toujours être prise en une seule fois, si l'on veut obtenir un effet hypnotique salutaire.

Chez un homme atteint de poussées d'aortite aiguë avec dyspnée considérable et insomnie rebelle, l'uréthane a été employée avec succès, alors que l'hypnone et la morphine avaient été absolument inefficaces.

En ville, chez une enfant de 8 ans, atteinte de phtisie galopante avec dyspnée intense et accès de toux incessante qui déterminaient une insomnie des plus rebelles, 1 à 2 grammes d'uréthane ont procuré des nuits relativement calmes et paisibles. Il en fut de même pour une femme de 73 ans, atteinte de catarrhe bronchique et qui dormit parfaitement bien avec des doses de 3 gr. 50 à 4 grammes.

Dans la plupart des observations de M. Huchard, l'agrypnie des alcooliques, des phtisiques et surtout des cardiaques, fut très efficacement combattu par l'emploi de cet hypnotique. Laundry (*Lancet*, 19 *décembre* 1885), a reconnu aussi les bons effets du médicament dans les affections de l'aorte et du cœur.

Enfin dans ses observations, M. Huchard n'a

jamais vu d'accidents du côté de l'estomac, du cœur ou du système nerveux. Il en résulte que l'uréthane peut être administrée avec avantage chez les dyspeptiques, les cardiaques, les débilités, les névropathes. Chez les phtisiques, l'uréthane a paru à M. Huchard supérieur aux préparations d'opium et de morphine, il lui a semblé que la dyspnée et la toux des tuberculeux devenaient moindres.

Cette action favorable sur les phtisiques a été confirmée par Jacksch et Sticker. Inutile de dire que l'uréthane est absolument inférieur à la morphine dans les insomnies douloureuses, puisque l'uréthane n'est pas analgésique.

M. Huchard conclut donc en donnant les avantages de l'uréthane. Son faible pouvoir toxique, sa grande solubilité dans l'eau, sa saveur non désagréable, sa facile administration chez les enfants, son absence d'accidents consécutifs à son emploi, ses excellents effets chez les cardiaques et les phtisiques et son pouvoir hypnotique qui donne presque toujours le sommeil à la dose de 3 à 4 grammes.

Coze conclut lui surtout en physiologiste. L'uréthane, dit-il, a une action hypnotique manifeste, elle détermine la résolution musculaire, à haute dose l'anesthésie. Elle ralentit le pouls et la respiration et abaisse la température. Elle ne paraît troubler ni les humeurs, ni la nutrition. Elle est l'antagoniste fonctionnelle de la strychnine. Il importe d'essayer son emploi chez l'homme dans le cas de convulsions en général et en particulier dans le tétanos. Enfin son action locale

peu irritative permet de l'administrer sans inconvénient en injections sous-cutanées. Sur ce point, M. Huchard est en contradiction avec Coze, il repousse les injections, qu'il regarde comme ayant une action irritante sur le tissu cellulaire, action comparable à celle du chloral.

Rottenbiller (1) a employé lui aussi les injections sous-cutanées d'uréthane à la dose de 2 et 4 grammes. Il a obtenu en général un sommeil qui durait de 6 à 8 heures, et qui arrivait 15 à 30 minutes après l'injection. Il conclut que les injections sous-cutanées n'ont aucun inconvénient et n'occasionnent aucune douleur aux malades.

Il relate enfin les résultats obtenus par Otto et Kœnig qui ont employé l'uréthane dans la division des aliénés et des épileptiques de Dalldorf, à la dose de 2, 4, 6, 8 grammes. Même à ces doses, l'action a été très incertaine dans les cas de paralysie générale avec état d'excitation accentuée. L'effet de l'hypnotique était au contraire plus marqué dans les cas de dépression peu intense et d'anxiété chez les épileptiques et cela à la dose de 2 et 4 grammes. les auteurs conseillent de ne pas user de doses plus fortes à cause des phénomènes désagréables qui se montrent du côté de l'estomac. Chez les enfants idiots excités, ils recommandent l'uréthane dont ils supportent aisément de fortes doses.

En résumé, l'uréthane pourra être employé chez les

(1) *Revue des Sc. médic.*, 1887, t. XXIX, p. 73.

cardiaques, il sera souvent indiqué dans la médecine infantile dans les insomnies nerveuses et dans la toux des phtisiques. Mais il sera toujours infidèle chez les aliénés en général (1).

Les doses seront de 1 à 4 grammes chez les adultes ; 0 gr. 20 chez les enfants dans une potion de 150 grammes. La dose sera prise en une seule fois.



HOPÉINES

On distingue deux variétés d'hopéines, la blanche et la brune.

Chimie. — L'hopéine blanche serait un alcoloïde retiré du houblon sauvage d'Amérique, qui en contiendrait 0 gr. 15 0/0 environ. C'est une poudre blanche, cristallisée, qui possède une forte odeur de houblon. Comme nous le verrons plus loin, suivant MM. Dujardin-Beaumetz et Bardet (2), l'hopéine présente les mêmes réactions que la morphine ; elle est lévogyre comme la morphine et cristallise comme celle-ci.

L'hopéine brune ou hopéin est fabriquée en France ; c'est une poudre brune, résineuse, rappelant l'odeur

(1) Mairet et Combemale, *loc. cit.*

(2) *Sem. méd.*, 1886, p. 31.

de la bière, difficilement soluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool. On l'obtient en traitant le lupulin par l'éther de pétrole, contenant une certaine quantité d'huile lourde.

I. — EFFETS PHYSIOLOGIQUES

L'hopéine ou alcaloïde narcotique du houblon a été découvert, préparé pur et nommé hopéine par Williams et Springmühl (1). Ce sont surtout les houblons sauvages d'Amérique qui contiennent en quantité notable ce principe dont l'énergie paraît remarquable, peut-être même supérieure à celle de la morphine.

Auparavant, comme action physiologique et thérapeutique, tout le monde avait parlé des effets anaphrodisiaques, de l'action eupeptique et digestive du houblon et du lupulin. — « Le lupulin, disent Trousseau et Pidoux (2), passe pour réunir les propriétés narcotiques aux propriétés aromatiques et toniques ; à forte dose, il donne lieu à des nausées, des vertiges, de la céphalalgie, et aux autres phénomènes de narcotisme. »

Les émanations aromatiques du houblon, dit Jeannel, sont réellement narcotiques ; on a constaté depuis longtemps que le séjour prolongé dans un magasin de houblon, peut déterminer la stupeur. Il faut distin-

(1) *Grasset*, *Sem. méd.*, 1885, p. 335.
(2) *Grasset*, *loc. cit.*

guer, au point de vue thérapeutique, le principe aromatique contenu dans le lupulin, du principe amer répandu dans toute la plante. Fonssagrives dit que, sous l'influence du lupulin, on note de la pesanteur de tête, une tendance au sommeil, fait contesté par Magendie et Debont. Beaucoup d'auteurs se partagent d'opinion, les autres lui accordant une valeur hypnotique, les autres la niant.

Système nerveux et doses toxiques. — Quoi qu'il en soit de ces idées vagues et générales. Williams expérimenta l'hopéine qu'il avait découverte, et Smith (1) obtint des résultats qui concordèrent absolument avec ceux de Williams, à New-York d'abord, à Londres ensuite, et qui fixèrent l'histoire physiologique de ce nouveau médicament. D'après toutes les recherches, on aurait avec l'hopéine une action narcotique, plus dégagée de toute autre action connexe, qu'avec tout autre alcaloïde, même qu'avec la morphine, puisque cette dernière substance a une action irritante que l'hopéine n'aurait pas. Chez aucun des animaux expérimentés, même chez ceux qu'on a intoxiqués jusqu'à la mort, on n'a observé de tétanos ou de convulsions; on n'a jamais eu que les symptômes de la narcose pure, allant avec les doses élevées jusqu'au sopor et à la mort par la paralysie; tandis que les mêmes doses de morphine donnaient souvent du tétanos.

(1) *Grasset, loc. cit.*

Roberts (1) a pu se convaincre de l'exactitude des assertions de Smith et de Williams, déclarant que l'hopéine pure produit des effets narcotiques sans entraîner d'excitation consécutive. Seulement, d'après Roberts, la dose minima susceptible de tuer un homme ne serait pas aussi faible qu'on l'a indiqués, autant qu'on peut en juger par les résultats des expériences de laboratoire. En effet, si une dose de 0 gr. 1 suffit pour donner la mort à un animal du poids de 5 à 10 kilogrammes, la même dose ne saurait produire le même résultat chez un homme adulte, quoiqu'une dose de 0 gr. 05 développe déjà des manifestations toxiques. La prédisposition individuelle et l'accoutumance éxercent une influence considérable sur l'intensité des effets d'une même dose d'hopéine. Comme il arrive pour la plupart des autres narcotiques, les fumeurs et les buveurs sont beaucoup moins sensibles à l'action de l'hopéine que les sujets ordinaires. Pour les enfants c'est le contraire.

Antiseptique. — Roberts a insisté, d'autre part, sur ce que l'hopéine est un antiseptique de premier ordre, contrairement à la morphine, qui en solution étendue, favorise la putréfaction des matières organiques. On savait depuis longtemps que le houblan et l'extrait de cette plante étaient doués de propriétés antiseptiques, propriétés dont ils sont, sans nul doute, redevables à la présence de l'hopéine qui s'est révélée comme un énergique agent destructeur des organismes inférieurs. Cette

(1) *Revue des Sc. méd.*, 1886, t, XXVII, p. 40 et 41.

propriété antiseptique, qui mérite d'attirer l'attention des médecins, intervient dans la préparation de la bière. L'action parasiticide de l'hopéine dépasse en puissance celle de la quinine.

Tube digestif. — L'hopéine a un goût amer, très prononcé, insupportable. Eu égard à l'action délétère que l'action prolongée de la morphine exerce sur l'appareil digestif, et sur d'autres appareils de l'organisme, l'hopéine présente sur l'alcaloïde de l'opium un avantage marqué. Les doses moyennes peuvent être administrées pendant fort longtemps sans qu'il en résulte des inconvénients sérieux. Un peu de constipation, c'est tout ce que l'on peut attribuer, dit Roberts, à l'usage modéré de cette drogue. Par contre, quand on élève les doses, les malades se plaignent d'une pesanteur de tête, phénomène essentiellement passager.

Smith nota sur une femme, qui prenait quotidiennement 0 gr. 025 d'hopéine pour une insomnie rebelle, une constipation qui nécessita l'emploi de l'aloès; sur lui-même il remarqua un très léger dérangement des fontions digestives; enfin, il a observé quelquefois des vomissements chez les femmes, jamais chez les hommes, et quelquefois des nausées.

Pouls. — Chez des enfants au dessous de 4 ans, avec une dose de 0 gr. 005 d'hopéine, Smith a observé que le pouls d'abord accéléré, se ralentissait ensuite, modification qu'il n'a pas constatée chez les adultes et dans les expériences qu'il a faites sur sa propre personne.

Température. — Chez ces mêmes enfants, Smith a noté l'élévation de la température du corps.

II. — EFFETS CLINIQUES

Accoutumance. — Il semble que l'accoutumance aux doses ordinaires soit lente à s'établir.

Observations cliniques et thérapeutiques. — Roberts a pu se procurer chez Williams 5 grammes d'hopéine pure. Il en a administré à un certain nombre de malades au lieu et place de la morphine et à la même dose que cette dernière. Constamment l'action soporifique a été obtenue avec une rapidité plus grande qu'avec la morphine.

Smith a essayé sur lui-même la dose de 1 milligramme d'hopéine qui a des effets narcotiques chez les petits chiens et les enfants au dessous de 5 ans. Il n'a rien obtenu et est alors arrivé à la dose de 5 milligrammes. Cette dernière dose prise à jeun, a déterminé une légère dilatation pupillaire, une sensation de chaleur en 8 minutes, une forte tendance au sommeil qui pouvait cependant être surmonté. En se laissant aller, on avait un sommeil tranquille, réparateur, de 2 heures, sans aucun effet fâcheux à la suite.

Chez les enfants au dessous de 4 ans, une dose de 5 milligrammes a produit de la dilatation pupillaire, suivie bientôt dé myosis, puis les enfants s'endormaient d'un sommeil profond, et cela quelquefois déjà 10 minutes après l'ingestion du médicament.

De nombreuses expériences faites sur des adultes, avec des doses variant de 6 à 9 milligrammes, ont abouti à la production des mêmes phénomènes avec une intensité un peu plus grande. Des doses de 1 à 3 centigrammes n'ont produit, chez les adultes, que des effets purement narcotiques.

Même résultat à la suite de l'ingestion d'une dose de 25 milligrammes, pas de constipation. A la suite d'une dose de 0 gr. 03 d'hopéine, Smith éprouva, nous l'avons déjà dit, un léger dérangement des fonctions digestives au sortir du sommeil provoqué. Nous avons signalé la constipation de cette femme qui prenait quotidiennement 0 gr. 0,25 d'hopéine pour vaincre une insomnie rebelle. Après 15 jours de traitement, la même dose de 0 gr. 025 continuait d'être suffisante pour procurer un sommeil réparateur de 12 heures de durée; sitôt que fut suspendu l'usage du médicament, l'insomnie reparut.

Des doses de 0 gr. 035 et 004 ont déterminé des nausées, un peu d'étourdissement; puis est survenu un profond sommeil chez l'expérimentateur. Au réveil, il était en proie à de la pesanteur de tête et à de l'engourdissement; une fois il eut en outre des nausées. A la suite de l'ingestion des doses susdites, le myosis et le ralentissement du pouls sont la règle. Jusqu'à cette dose, l'hopéine a sur la morphine l'avantage de ne pas occasionner de démangeaisons de la peau, pas de constipation durable, pas de bourdonnements d'oreilles.

A la dose de 0 gr. 05, l'hopéine a occasionné dans les

expériences que Smith a faites sur lui-même, des symptômes d intoxication aiguë sur lesquels il a négligé de fournir des renseignements détaillés. Il termine en fixant la dose toxique d'hopéine à un peu au dessus de 0 gr. 1 pour l'adulte et 0,06 pour l'enfant; mais il ajoute que les personnes habituées à prendre d'autres narcotiques à hautes doses, supporteront, selon toute apparence, des doses plus fortes.

M. Dujardin-Beaumetz (1) dit qu'il se disposait à expérimenter l'hopéine, lorsque M. Petit lui fit remarquer que l'analyse du produit, tel qu'il lui était fourni par les maisons anglaises et américaines, montrait qu'il contenait de fortes proportions de morphine. Ayant refait ces analyses avec M. Bardet, M. Dujardin-Beaumetz a pu constater que l'hopéine, à l'état cristallisé, bien qu'ayant une légère odeur de houblon, présente au point de vue de l'aspect, de la forme cristalline et de toutes ses réactions, une ressemblance si frappante avec la morphine, qu'on est amené à conclure à l'identité des deux produits. Il croit que les droguistes étrangers vendent de la morphine aromatisée avec du houblon. M. Mehu ajoute, à la même séance de l'Académie de médecine, qu'il croit difficile de trouver une quantité notable d'hopéine dans le commerce; et M. Dujardin-Beaumetz conclut que le très intéressant travail de M. Williams sur l'hopéine n'est autre chose qu'un travail sur la morphine et qu'il est la victime d'une supercherie commerciale.

(1) *Sem. méd.*, 1886, p. 31.

Hopéine brune. — Quant à l'hopéine brune, c'est une substance qui paraît jouir de propriétés hypnotiques réelles, malheureusement la variabilité de sa composition chimique en rend la valeur incertaine (1).

En résumé, nous voyons que si des expériences intéressantes ont peut-être pu être faites avec de l'hopéine vraie, pratiquement on ne peut l'employer en thérapeutique. On aurait toutes les chances pour administrer un médicament falsifié contenant une grande partie de morphine aromatisée avec du houblon.



HYOSCINE

L'hyoscine est un alcaloïde contenu dans la jusquiame, isomère de l'hyosciamine et de l'atropine. Elle se présente sous forme d'un liquide sirupeux et forme avec les acides des sels cristallisables, solubles dans l'eau.

L'hyosciamine, dont nous dirons un mot dans le cours de cet article, est aussi un des alcaloïdes de la jusquiame. Elle se présente sous l'aspect de longues aiguilles incolores, solubles dans l'eau, plus solubles dans l'alcool et l'éther.

(1) *Dujardin-Beaumetz. Nouvelles médications*, 1886, p. 170.

I. — EFFETS PHYSIOLOGIQUES

Système nerveux. — M. Horatio Wood (1) a étudié l'action de l'hyoscine sur les animaux et a observé chez les mammifères, à la suite de l'administration de ce produit, une perte de la force musculaire, une tendance à la stupeur et finalement la mort par asphyxie. Chez l'homme, les symptômes produits par une dose élevée sont : la sécheresse de la bouche, la rougeur de la face, une insomnie associée chez quelques individus à un délire partiel, à des vertiges.

Wood conclut de ses expériences que chez l'homme et les animaux, les cordons moteurs de la moelle épinière, ainsi que le cerveau, sont spécialemeent affectés par cet alcaloïde qui produit aussi une paralysie du centre respiratoire.

MM. Gley et Rondeau (2) (*Soc. Biologie*, 20 janvier 1887) disent qu'une seule goutte d'une solution d'hyoscine au 1/100 dans l'œil, détermine chez l'homme, au bout de 8 à 10 minutes une paralysie de l'accomodation qui a duré 5 jours chez les deux sujets sur lesquels l'essai a été fait. Les avantages de l'hyoscine, d'après leurs expériences sur les chiens sont, sa rapidité d'action et sa très faible toxicité (3).

(1) *Sem. méd.*, 1887, p. 97.
(2) *Revue des Sc. méd.*, 1887, t. XXX, p. 56.
(3) *Sem. méd.*, *1887*, p. 43.

MM. Gley et Rondeau (1), continuant leurs expériences, constatent l'influence somnifère de cette substance chez le chien à la dose de 1 centigramme.

Konrad (2) constate que chez les animaux et notamment chez les chiens, des doses de 2 milligr. produisent de violents symptômes. Chez l'homme, des doses de 1/2 à 1 milligramme agissent d'une façon très énergique après un laps de temps de 10 à 50 minutes : pesanteur des membres, de la tête, sensation de chaleur, sécheresse de la gorge, vision trouble, dilatation des pupilles, vertiges, démarche incertaine, secousses dans les bras, etc. ; le sommeil ne vient que plus tard, au bout de 1 à 3 heures. Souvent il existe des hallucinations analogues à celles des alcooliques.

M. Lemoine (3) dit que l'hyoscine qu'on emploie à l'état de chlorhydrate est un mydriatique puissant, donnant une action plus prolongée que l'atropine, plus active et plus sûre dans ses effets que la belladone.

Cœur et circulation. — Wood (4) constate que chez les animaux, cet alcaloïde a une action prononcée sur la circulation ; cependant, à la suite de doses considérables administrées, pendant qu'on maintenait la respiration par les moyens artificiels, il a trouvé que le système vaso-moteur était paralysé. Sur le cœur, il

(1) *Sem. méd.*, *1887*, p. 117.
(2) *Revue des Sc. méd.*, 1889, t. XXXIV, p. 69.
(3) *Revue des Sc. méd.*, 1889, t. XXXIV, p. 69.
(4) *Loc. cit.*

agit comme un faible dépresseur, et ne paralyse pas les pneumogastriques ; le pouls est diminué.

MM. Gley et Rondeau (1) ont observé qu'à une dose forte, l'action modératrice du pneumogastrique sur le cœur est supprimée.

M. Kanrad (2) dit qu'il existe en général une accélération initiale et toujours un ralentissement consécutif du pouls.

Appareil respiratoire. — Les auteurs sont d'accord pour dire que l'hyoscine produit des troubles de la respiration et à assez forte dose chez les animaux une paralysie du centre respiratoire.

Sécrétion. — A une dose assez forte, l'action de la corde du tympan sur la sécrétion de la glande sous-maxillaire est supprimée.

II. — EFFETS CLINIQUES

Observations cliniques et thérapeutiques. — Dans un cas d'affection chronique des reins, Nestor Tirard (3) (*The Practitioner*, t. 38, n° 2, p. 81, février 87) employa l'hydriodate d'hyoscine en injections hypodermiques.

Hydriodate d'hyoscine	1 grain.	(0 gr. 0648)
Eau distillée.........	200 minim.	(59 gr.)

(1) *Loc. cit.*
(2) *Loc. cit.*
(3) *Rev. des Sc. méd.*, 1888, t. XXXI, p. 83.

L'injection de ce médicament qui ne provoque aucune irritation de la peau, ne tarde pas à amener le sommeil et le repos. Tirard conclut que l'hydriodate d'hyoscine est un bon médicament auquel on devra avoir recours toutes les fois que la morphine ne pourra être employée.

Hyoscyamine. — D'après une communication faite par M. Hyde Hills (1) à la Société de médecine de Cambridge, l'hyoscyamine serait destinée à rendre des services signalés dans certains cas de delirium tremens. Il l'a administrée à un homme de 34 ans qui n'avait pas dormi depuis trois nuits et qui se trouvait dans un état d'agitation considérable. Après une première dose de 16 milligrammes et une seconde de 1 centigramme, le malade commença à se calmer. Une troisième dose de 2 centigrammes procura 2 heures de sommeil; on continua le traitement le lendemain et les symptômes disparurent bientôt complètement. Dans 5 autres cas, les résultats ont été également satisfaisants. L'auteur emploie l'hyoscyamine amorphe dont il donne en général 16 milligrammes en une ou plusieurs fois dans un peu d'eau et de cognac. M. Carven a réussi avec l'hyoscyamine dans un cas où le bromure de potassium et le chloral avaient échoué.

Revenons à l'hyoscine, Wood a employé cet alcaloïde dans le délire général avec excitation maniaque, dans certains cas de delirium tremens, contre l'insomnie suite d'excitation cérébrale et il en a obtenu de

(1) *Sem. méd.*, 1885, p. 49.

bons résultats ; mais c'est surtout contre la spermatorrhée qu'il a eu à s'en louer. L'hyoscine se donne à la dose de 1/60e à 1/100e de grain, c'est-à-dire 1/2 ou 1 milligramme.

MM. Gley et Rondeau (1), dans leur seconde communication, disent que le chlorhydrate d'hyoscine a été administré à environ 50 malades ; dans tous les cas, l'action mydriatique de cette substance, avec une goutte d'une solution à 1 0/0, a été très rapide et très énergique.

M. Lemoine parlant de l'action thérapeutique de l'hyoscine, dit que cet alcaloïde a été utilisé comme hypnotique et comme calmant dans les maladies nerveuses, principalement en Allemagne, où l'on pratique des injections sous-cutanées de 2 à 3 dixièmes de milligramme ; généralement on ne dépasse pas 1 milligramme. Chez les aliénés, les épileptiques, il produit tantôt un sommeil profond, tantôt une torpeur avec insensibilité aux excitations extérieures. Il est contre-indiqué toutes les fois qu'il existe une lésion organique, et chez les individus sains atteints d'insomnie de cause morale. Son usage n'est bien indiqué que dans les psychoses et encore y a-t-il de nombreuses réserves à faire.

MM. Colman et Taylor (1) ont obtenu des effets sédatifs très sûrs et très rapides avec l'hyoscine. Ils l'ont employée avec succès pour calmer l'excitation men-

(1) *Loc. cit.*
(2) *Revue des Sciences méd.*, 1890, t. CXXXVI, p. 98.

tale de malades atteints de paralysie générale, de tumeur cérébrale, d'épilepsie, d'hystérie. Ils l'ont employée également chez un morphinomane comme substitutif de la morphine. Les seuls incidents observés ont été dans un cas de l'agitation avec dilatation pupillaire et paralysie de l'accomodation ; et dans un autre, de la sécheresse de la bouche, de l'obscurcissement de la vue, du délire avec dédoublement de la personnalité, Ces troubles cessèrent aussitôt le médicament suspendu.

Le meilleur mode d'administration est l'injection sous-cutanée. Colman et Taylor emploient une solution à 1/500e dont 5 grammes représentent 1 centigramme de bromhydrate d'hyoscine. Cette dose de 1 centigramme ne doit jamais être dépassée pour la première injection. Si l'effet sédatif n'est point obtenu, on peut faire, au bout d'une demi-heure, une seconde injection d'un demi-centigramme. Quand le médicament est donné par la bouche, les doses doivent être doublées pour produire le même effet.

Konrad conclut de la façon suivante : Dans les états d'excitation violente des formes chroniques d'aliénation, surtout quand il y a agitation motrice et tendances destructives ; on peut employer l'hyoscine à des doses de 1/2 à 1 milligramme, mais cela d'une façon temporaire qui ne devra pas être prolongée plus de 2 ou 3 jours de suite.

Dans les psychoses aiguës curables, il vaut mieux ne pas employer ce médicament tant qu'on peut arriver à calmer le malade par d'autres moyens. Mais

si on a à craindre la consomption des forces, quelques doses d'hyoscine. à intervalles éloignés, peuvent rendre des services.

Chez les cardiaques, l'emploi de l'hyoscine est contre-indiqué.

Nous ferons remarquer que Colman et Taylor indiquent la dose de 1 centigramme pouvant aller jusqu'à 15 milligrammes, tandis que Konrad dit qu'il faut employer des doses de 1/2 à 1 milligramme. Il y a là nne contradiction qui porte sur une différence considérable. Pour notre part, nous considérons les doses de 1/2 à 1 milligramme comme devant être seules employées pour l'hyoscine comme pour l'hyoscyamine.

En résumé, l'hyoscine et l'hyoscyamine pourront être indiquées dans l'insomnie nerveuse à laquelle se rattache un certain degré d'agitation et de délire. Parmi les aliénistes, les uns emploient de préférence l'hyoscyamine, les autres l'hyoscine qu'ils regardent comme un hypnotique supérieur au précédent (1).



URAL

L'ural ou chloral-uréthane s'obtient en faisant dissoudre l'uréthane dans le chloral. Il se présente sous

(1) Hayem. *Leçons de thérapeutique*, 3e série, p. 148.

la forme de cristaux très amers, peu solubles dans l'eau, solubles dans l'alcool. Sa formule est



$$CCl^3 - HO - CH - AzH - CO - C^2H^5O.$$

Poppi (1) présentant le travail bien étudié du professeur Albertoni, rend compte des expériences qui ont été faites sur ce corps. Chez l'animal, à la dose de 0 gr.03, il y a diminution de la fréquence et de l'énergie du pouls. L'animal conserve pendant un temps relativement long la sensibilité et la faculté de se mouvoir. En donnant concurremment le chloral et l'ural, on observe des résultats assez analogues, avec la nécessité d'une dose plus forte d'ural pour obtenir les mêmes effets qu'avec le chloral. La narcose uralique ressemble à celle du chloral, pourtant l'association du chloral et de l'uréthane fait que le chloral est un peu modifié et neutralisé par la présence de l'uréthane.

Ayant démontré l'action hypnotique de l'ural sur les animaux, il étudie les effets sur l'homme et il conclut que c'est un excellent hypnotique qui, administré à petites doses donnerait lieu à un profond sommeil. L'auteur insiste sur ce que ce nouveau médicament ne provoque aucune modification dans la pression sanguine, à moins qu'on ne donne des doses toxiques.

L'ural étudié par MM. Schmitt et Parisot (de Nancy) (2) n'a pu déterminer entre leurs mains qu'un sommeil léger et entrecoupé. Bien que sa valeur comme hypno-

(1) *Bolletino delle scienze mediche di Bologna*, 1889, t. XXIII, p. 24 et 79.

(2) Hayem. *Leçons de thérapeutique*, 3e série, p. 168.

tique se soit montrée inférieure à celle du chloral, il a été mal supporté et a occasionné facilement des troubles digestifs. La dose est de 1 à 4 grammes en potion ou en cachets.



SOMNAL

Le somnal ou éthyl-chloral-uréthane a pour formule $C^7H^{12}Cl^3O^3Az$, il a été préconisé par Radlauer. Il se distingue du chloral-uréthane par l'adjonction de deux atomes de carbone et de 4 atomes d'hydrogène. Son point de fusion est 42°. Il n'est pas modifié par le nitrate d'argent, ni par les acides.

M. Constantin Paul (1) a prescrit ce médicament, à la dose de 2 grammes, pendant quelques jours, à une malade de son service atteinte de rhumatisme articulaire aigu. La douleur n'était pas très intense, mais le sommeil était difficile ; il était troublé ou empêché par des ressauts, des élancements assez pénibles. Il est devenu complet et réparateur grâce au somnal qui n'a qu'un inconvénient, c'est d'être peu agréable à prendre, même associé au sirop de groseilles.

D'après Radlauer (2), le somnal n'exerce aucune ac-

(1) *Bull. méd.*, 1889, p. 1410.
(2) Reynaud. *Bull. méd.*, 1889, p. 1313.

tion sur la digestion, le pouls, la respiration et la température.

On peut le prescrire de la façon suivante :

Somnal.............	10 grammes	
Eau distillée.........	45	—
Sirop de framboises..	20	—

Une cuillerée à soupe le soir, ce qui représente deux grammes de principe actif. A cette dose, le somnal agit une demi-heure après son ingestion et procure un sommeil calme de 6 à 8 heures, sans suites désagréables.

Quoi qu'il en soit, ce corps n'a pas été suffisamment étudié (1). Il est même impossible de se prononcer sur la question de savoir s'il s'agit d'un médicament bien défini, différant du chloral-uréthane.



BUTYL-CHLORAL

Le butyl-chloral ou aldéhyde butylique trichlorée a été découvert par Kramer et Pinner. On l'obtient en faisant passer du chlore dans l'aldéhyde.

C'est un liquide oléagineux, incolore, d'une odeur rappelant celle du chloral. Il est insoluble dans l'eau, mais il se combine avec elle pour former un hydrate cristallisé, peu soluble dans l'eau froide, plus soluble

(1) Hayem, *Leçons de thérapeutique*, 3e série, p. 168.

dans l'eau chaude et la glycérine, très soluble dans l'alcool.

Liebreich (1) le considère comme un hypnotique supérieur au chloral. Mais surtout il dit que cet hypnotique paraît posséder une action véritablement spécifique sur le nerf trijumeau qui s'anesthésierait sur tout son parcours à la suite de l'administration interne de 1, 2 ou 3 grammes de ce médicament.

Liebreich le prescrit sous la forme suivante dans les névralgies du trijumeau :

Butyl-chloral	3 à 5	grammes.
Alcool rectifié....	10	—
Glycérine	20	—
Eau distillée.....	120	—

mêlez ; à prendre 2 à 4 cuillerées à bouche en une seule fois.



CROTON-CHLORAL

Le croton-chloral qui a pour formule $C^4H^5Cl^3OH^2O$ est un liquide oléagineux, incolore qu'on obtient en faisant passer un courant de chlore en excès sur l'aldéhyde refroidi au-dessous de 0°. Découvert par Liebreich qui lui attribue une action hypnotique et anes-

(1) *Bull. méd.*, 1889. p. 1165.

thésique semblable à celle du chloral mais plus faible, il ne produirait aucun ralentissement du pouls ni de la respiration, mais les auteurs ne seraient pas d'accord sur ce point.

Weeb (1) a traité par ce médicament 200 cas de coqueluche, et il lui reconnaît une supériorité marquée sur tout autre traitement. Mais il faut l'administrer à doses assez élevées, les enfants le supportent en général très bien. A un enfant de 12 mois, Weeb administre un grain de croton-chloral, toutes les 4 heures; à un enfant de 10 ans, 2 grains; à un adulte 4 grains. La toux est modifiée d'ordinaire au bout de 8 jours à un degré tel qu'il est à peine besoin de donner quelques doses de médicament pendant la nuit. Weeb donne le croton-chloral dans une potion à la glycérine, à laquelle il ajoute tantôt la teinture de belladone, tantôt la teinture de cardamum.

Il peut être donné aussi en pilules, en lavement, en injections sous-cutanées il produit des escharres, la dose est de 1 à 4 grammes.

CONCLUSION SUR CES DIFFÉRENTS COMPOSÉS CHLORALÉS

Nous ne parlerons pas du chloral-ammonium qui est peu étudié et mal défini. Quant aux composés chloralés que nous venons de mentionner, nous dirons que leur usage ne peut être utile et pratique, car ces

(1) *Revue Sc. méd.*, 1884, t. XXIV, p. 104.

corps sont incertains dans leur composition et leur préparation et ne pourraient donner, au point de vue hypnotique, que des résultats variables et peut-être nuisibles.

Nous conclurons en donnant l'appréciation du professeur Lépine (1) sur trois d'entre eux : « Je crois inutile de m'arrêter sur d'autres nouveaux hypnotiques qui ont vu le jour l'an dernier et paraissent condamnés dès leur apparition : l'ural et le chloral-ammonium (qu'on a eu parfois le tort de nommer chloralamide, bien que sa constitution chimique soit autre que celle du chloral-formamide). J'en puis dire autant du somnal qui est un mélange dont la composition exacte est inconnue. »



ACIDE TRICHLORACÉTIQUE

L'acide trichloracétique a été découvert par M. Dumas (2).

Hermann (3) a expérimenté l'acide trichloracétique sur les animaux et il l'a employé à l'état de sel de soude. Voici le tableau de la toxicité obtenue :

(1) *Sem. méd.*, 1890, p. 34.
(2) *Dict. des Sc. méd.*, p. 449.
(3) T. XXXV, 1884.

Dose par kilogramme	ANIMAL	OBSERVATIONS
0 gr. 55	Chien.	Vie.
0 82	Lapin.	Vie.
1	Chien.	Vie.
1 25	Lapin.	Vie.
1 54	Chat.	Vie.
2 30	Chat.	Mort.
3 10	Chat.	Mort.
3 10	Chat.	Mort.
3 20	Lapin.	Mort.
3 50	Lapin.	Vie.
3 90	Lapin.	Vie.

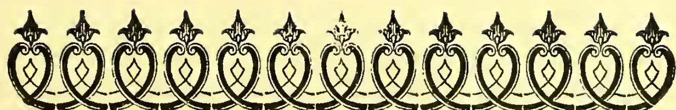
Action hypnotique. — Frase (1) n'a trouvé aucune action hypnotique à l'acide trichloracétique, non plus qu'à ses dérivés chlorés et bromés.

Antiseptique. — Donc au point de vue qui nous occupe, l'acide trichloracétique n'offre aucune propriété. C'est un corps intéressant au point de vue chimique et qui peut rendre des services au point de vue antiseptique. En effet, Filipovitch (2) (*Med. Obosrenié*, n° 18, 1884) considère l'acide trichloracétique comme un excellent antiseptique, qui doit être placé entre le phénol et le chlorure de zinc. L'auteur l'a employé avec succès, en solution aqueuse à 2 1/2 et 5 o/o pour le pansement des plaies, de l'érysipèle, du chancre mou, etc., ainsi qu'à l'intérieur à la dose de 0,12

(1) Thèse de Darpat, citée dans le *Jahresberichte fur physiologie*, 1889, n° 26. p, 114.
(2) *Revue des Sc. méd.*, t. XXV, p. 134, 1885.

à 0,30, trois ou quatre fois par jour chez les adultes, et de 0,03 à 0,06 quatre ou cinq fois par jour chez les enfants ; et toujours en solution aqueuse contre le catarrhe et le cancer d'estomac.





CHAPITRE II



EXPÉRIENCES PERSONNELLES



Dans nos expériences personnelles, que nous avons faites dans le laboratoire de M. le professeur Ch. Richet, dont les bienveillants conseils nous ont éclairé, nous avons voulu établir une échelle de la toxicité des principaux hypnotiques et de quelques autres substances qui s'en rapprochent ou qui nous servaient de terme de comparaison.

Dans cette échelle de la toxicité, nous avons voulu déterminer deux points intéressants ; d'abord la dose minima de chaque médicament toxique en une heure, et en second lieu la dose maxima permettant la vie

pendant 4, 5, 6 jours, c'est-à-dire n'étant plus toxique en fait. Donc deux quantités : l'une amenant la mort en une heure, l'autre permettant la survie de plusieurs jours ou la survie totale.

Nous avons pris des tanches, poissons très résistants, que nous mettions dans des solutions de titres différents. En tâtonnant un peu, nous arrivions à rectifier notre tir et à trouver nos deux niveaux. Nous sommes arrivés ainsi assez rapidement et commodément à un tableau d'ensemble.

Nous donnerons d'abord chaque corps avec tous les résultats que nous avons obtenus des différentes solutions de ces corps. Dans un second tableau, nous donnerons pour chaque corps les deux résultats types que nous voulions chercher, c'est-à-dire la dose mortelle en une heure et la dose de survie. Enfin nous terminerons par trois graphiques qui seront, croyons-nous, un schéma assez frappant pour l'œil et une vue d'ensemble commode.

Les doses indiquées sont les doses pour 100 grammes d'eau. Les termes abrégés que nous employons : mort, 15 h., mort, 24 h., etc., veut dire : poisson mort dans un espace de temps se rapprochant de 15 h., de 24 h., etc. De même pour le terme malade, 15 h., malade, 24 h. ; vivant, 4 jours, vivant, 5 jours, etc., veut dire que le poisson vit après ce temps et si nous ne mentionnons pas la mort c'est qu'il est resté vivant et que nous l'avons remis dans l'eau pure.

1°. — CORPS EN Cl^3

Tanches. — Chloral.

Dose %	Résultats.	Observations.
0 50	Mort en 1 h.	
0 45	Mort 2 h. 10.	
0 40	Mort 1 h. 1/4.	
0 25	Mort en 10 h.	
0 20	Id.	
0 17	Id.	
0 15	Mort en 16 h.	
0 14	Vivant au bout de 15 h., mais très endormi. Vit plus de 48 h.	La tanche, à cette dose, était dans une narcose absolue.
0 12	Meurt en 48 h.	
0 12	Malade. Mort 72 h	
0 10	Vit plus de 48 h.	Engourdi. Revit dans l'eau pure.
0 08	Vit 5 jours bien portant.	Engourdi.

Butyl-chloral.

Dose %	Résultats.	Observations.
0 50	Malade instantanément. Mort en 5 minutes.	
0 30	Malade instantanément. Mort 1/2 heure.	
0 20	Malade en 1/4 heure. Mort en 1 h.	
0 15	Malade en 1/4 heure. Mort en 1 h.	
0 10	Mal. en 3/4 h. Vit 1 h. 1/2	Morts 15 h.
0 05	Malade au bout de 1 h	(Morts 15 h.)
0 025	Vit 24, 48 h. bien portante très endormi en 72 h. Vit 4 jours.	

Chloral-Ammonium.

Dose %	Résultats.	Observations.
0 40	Malade immédiatement. Mort en 10 minutes.	Mouvements convulsifs.
0 20	Malade immédiatement. Mort 1/4 h.	Id.
0 10	Malade 1/4 h. Mort 1/2 h.	Id.
0 05	Malade 1/2 h. Mort 50 m.	Id.
0 025	Mort 15 h.	
0 015	Vit 15 h. Légèr. malade. Il vit 5 jours	
0 010	Vit bien portant 5 jours.	

Chloralamide.

Dose %	Résultats.	Observations.
1 60	Malade 15 m. Mort 1 h. 05.	
1 20	Malade 35 m. Mort 1 h. 35.	
1 00	Très malade 1 h. Mort en moins de 15 h.	
0 75	Mort en 15 h.	
0 50	Rapidement malade. Mort 15 heures.	
0 40	Mal. après 15 h. Vit. 48 h.	
0 35	Vit. Malade après 48 h.	Réunis dans l'eau pure, ils revivent pendant 72 h., puis finissent par mourir.
0 25	Vit. Malade après 48 h.	
0 12	Vit. Malade après 48 h.	
0 12	Vit plus de 48 h. Tr. mal. Vit 6 jours très malade.	
0 10	Vit malade après 48 h.	Meurt également au bout de 76 h. après qu'il a été remis dans l'eau pure.
0 05	Vit non malade 4 jours.	

Acide trichloracétique (en sel de NA)

Dose %	Résultats.	Observations.
4 00	Mort 1 h.	
3 25	Très mal. 1 h. Mort 3 h.	
3 00	Id. Id.	
2 00	Mort en moins de 10 h.	
1 25	Vit plus de 4 j. Un p. mal.	
1 00	Vit plus de 4 j Non mal.	
0 50	Vit plus de 4 j. Non mal.	

Hypnal ou monochloral-antipyrine.

1 00	Malade après 10 m. Mort en 1/2 h.	
0 75	Malade après 20 m. Mort en 1 h.	
0 50	Mort 24 h.	
0 30	Mort 24 h.	
0 20	Mort 48 h.	
0 15	Vit 48 h. malade. Vit plus de 5 jours.	
0 10	Vit 48 h. légèrement malade. Vit plus de 4 j.	
0 05	Vit plus de 4 jours bien portant.	

Bichloral-antipyrine.

Dose %	Résultats.	Observations.
0 60	Mort 1 h. 1/2.	
0 50	Mort moins de 2 h.	
0 45	Mort 2 h. 10 m.	
0 30	Rapidement malade. Mort 15 h.	
0 25	Mort 15 h.	
0 20	Vit 4 jours malade. Mort 5 jours.	
0 15	Mort 4 jours.	
0 10	Légèrement malade 15 h. puis bien portant et vit plus de 5 jours.	
0 05	Bien portant. Vit plus de 5 jours.	

Chloralose.

Dose %	Résultats.	Observations.
0 60	Malade après 1/2 h. Mort en moins de 10 h.	
0 50	Mort moins de 15 h.	
0 25	Mort 15 h.	
0 10	Mort 15 h.	
0 10	Mort 15 h.	
0 075	Mort 15 h.	
0 060	Vit 15 h. mal. Mort en moins de 48 h.	
0 040	Vit 15 h. mal. Mort 48 h.	
0 025	Malade au bout de 15 h. Vit. Au bout de 48 h., malade.	
0 020	Vit 48 h. m. Mort 96 h.	
0 015	Vit 24 h. lég. mal. Id. 48 h. Très malade, 96 h.	On les conserve pour voir s'ils survivent. Ils vivent malades plus de 5 jours.
0 010	Vit 48 h. Très légèrement malade. Vit 96 h.	

Somnal ou chloral-uréthane-étylé.

Dose %	Résultats.	Observations.
0 50	Mort 25 m.	
0 40	Tr. mal. 1/4 h. Mort 30 m	
0 30	Mort 50 m.	
0 20	Mal. 50 m. Mort 3 h. 25.	
0 10	Mal. rapid. Vit 48 h. plus mal. M. en moins de 72 h.	
0 05	Vit malade 7 jours.	Nous continuons l'expér. et ils vivent plus de 14 j.
0 025	Vit bien portant 7 jours.	

Ural ou chloral uréthane.

0 10	Mort 1 h.	
0 10	Mort 1 h. 1/2.	
0 08	Mort 1 h. 1/2.	
0 06	Mal. 1 h. 1/2. Mt 2 h. 1/4.	
0 04	Mal. 2 h. Mort 2 h. 3/4.	
0 02	Mal. 2 h. Mort 24 h.	
0 01	Vit 5 jours très malade.	Tous trois vivent dans leur condition respective plus de 12 jours.
0 005	Vit 5 jours bien portant.	
0 0025	Vit 5 jours bien portant.	

Chloroforme.

Dose %	Résultats.	Observations.
0 50	Mort en moins de 10 m.	
0 20	Mal. imméd. Mort 10 m.	
0 10	Mort 10 m.	
0 05	Mort 20 m.	
0 045	Mort 1 h.	
0 04	Rapid. mal. Mort 10 h.	
0 03	Malade 15 h. Viv. 72 h.	Le flac. avait été mal bouc.
0 03	Mort en 15 h.	Le flac. avait été bouché soigneusement.
0 025	Vit 6 jours très malade.	Remis dans l'eau pure, il vit.
0 02	Bien portant 72 h.	
0 01	Bien portant 72 h.	

Parachloralose.

0 20	Très bien portant. Vit pendant 3 semaines dans le flacon, sans être malade. M. Ch. Richet le montre à la Société de biologie dans sa communication sur le chloralose en juin 1893.	Complètement inactif et insoluble.

2° Corps ne renfermant pas Cl^3 :

Alcool étylique.

Dose %	Résultats.	Observations.
4 50	Mort 25 m.	Les poissons pendant l'intoxication sont pris de mouvements convulsifs brusques ; ils sautent hors de l'eau, se heurtent brusq. aux parois du flac.
4 00	Mort 1 h. moins 5 m.	
4 00	Mort 3/4 h.	
3 50	Malade 15 m. Mort 1 h.	
3 00	Mal. 25 m. Mort 1 h. 1/2.	
2 50	Malade 25 m. Mort 10 h.	
2 00	Malade. Vit 5 jours.	Nous continuons à les observer pendant 13 j.; ils restent vivants.
1 00	Lég. mal. Excité. Vit 5 j.	
0 50	Excité. Bien port. Vit 5 j.	
0 30	Excité. Bien port. Vit 5 j.	

Ether.

0 75	Mort presque instantanée	
0 50	Mort 2 h.	Flacon mal bouché.
0 50	Mort 1 h. 1/4.	Flacon bien bouché.
0 40	Malade 2 h. Mort 15 h.	Flacon mal bouché.
0 40	Mort 2 h.	Flacon bien bouché.
0 30	Malade 2 h. Mort 15 h.	
0 20	Vit pl. de 48 h. Malade lég.	
0 20	Vit 4 jours malade.	
0 10	Vit plus de 48 h. B. port.	
0 05	Vit plus de 48 h. B. port.	

Alcool amylique.

Dose %	Résultats.	Observations.
0 50	Mort instantanée.	
0 25	Mort 1/2 h.	
0 10	Mal. 10 m. M. 1 h. 10.	
0 05	Vit 7 jours. Malade.	Nous continuons à les
0 025	Vit 7 jours. Engourdi.	observer pendant 13 j.;
0 01	Vit 7 j. Eng. B. port.	ils restent vivants.

Acéthophénone ou hypnone.

0 25	Mort instantanée.	
0 125	Mort instantanée	
0 06	Mort en qq. minutes.	
0 03	Mort en qq. minutes.	
0 02	Rapid. mal. Mort 48 h.	
0 015	Bien port. Engourdi. Vit plus de 48 h.	
0 0075	Bien port. Engourdi. Vit plus de 48 h.	

Essence d'absinthe.

0 01	Mort 5 m.	
0 005	Mort 10 m.	
0 0025	Mort 20 m.	
0 001	T. mal. 10 m. M. 35 m.	
0 0005	Mal. 1/4 h. M. 1 h. 10.	
0 00025	Mal. 2 h. Vit 6 jours.	Nous continuons à les
0 0001	Vit 6 j. Très excité.	observer pendant 10 j.,
0 00005	Vit 6 j. Très excité.	ils restent vivants.
0 000025	Vit 6 j. Très excité.	

Sulfonal.

Dose %	Résultats.	Observations.
2 00	Malade 3/4 h. Mort 15 h.	Insoluble.
1 75	Très mal. 1 h. Mort 15 h.	
1 50	Très mal. 1 h. Mort 15 h.	
0 15	Vit 24 h. mal., se remet. Vit 48 h. bien portant.	
0 10	Vit 48 h. bien portant.	
0 05	Vit 48 h. bien portant.	

Chlorhydrate de morphine.

Dose %	Résultats.	Observations.
3 00	Tr. mal. 1/2 h. Mort 40 m.	
2 50	Mort 1 h. 10.	
2 00	Mort 1 h. 10.	
1 50	Malade 2 h. Mort 10 h.	
1 25	Malade 2 h. Mort 10 h.	
1 00	Mort 24 h.	
0 75	Vit 24 h. tr. mal. M. 40 h.	
0 50	Vit 24 h. tr. mal. M. 40 h.	
0 40	Vit très malade 48 h.	Il y a là une contradiction avec les cinq solutions suivantes plus faibles, cela provient probablement d'une erreur.
0 30	Vit très malade 48 h.	
0 25	Vit 24 h. mal. Mort 48 h.	Avec ces cinq solutions, les tanches sont mortes; nous étions sûr de l'exactitude de ces observations. Nous avons donc considéré les deux résultats contradictoires comme faux et nous avons baissé le titre de nos solutions pour trouver la dose de survie à laquelle nous arrivons maintenant.
0 20	Vit 24 h. mal. Mort 48 h.	
0 15	Vit 24 h. mal. Mort 4 j.	
0 10	Vit 24 h mal. Mort 4 j.	
0 05	Vit 24 h. mal. Mort 4 j.	
0 04	Malade 48 h. Vit 14 j.	
0 03	Malade 48 h. Vit 14 j.	Ces deux sont remis dans l'eau p. Un m ap. 24 h.; un m. ap. 48 h.
0 02	Vit 14 j. A peine malade.	
0 01	Vit bien portant. 14 j.	Remis dans l'eau pure et vit bien portant.

Bromure de potassium.

Dose %	Résultats.	Observations.
2 75	Malade 1/4 h. Mort 25 m.	
2 25	Malade 1/4 h. Mort 35 m.	
1 75	Malad. 1 h.	Morts 15 h.
1 50	Malade 1 h.	Morts 15 h.
1 25	Malade 1 h.	Morts 15 h.
1 00		Morts 15 h.
0 75	Mort 15 h.	
0 50	Mort 15 h.	
0 40	Mort 48 h.	
0 30	Mort 48 h.	
0 25	Mort 72 h.	
0 22	Vit 5 jours.	

Uréthane.

Dose %	Résultats.	Observations.
0 50	Tr. mal. 25 m. M. 1 h. 05.	
0 40	Mal. 1/2 h. T.m. 1 h.1/2. Mort 8 jours.	
0 30	Malade 1 h. 3/4. Vit 7 j.	Nous les laissons en observation pendant 14 j. Ils vivent tous au bout de ce temps.
0 20	Malade 1 h 3/4. Vit 7 j.	
0 10	Vit 7 jours bien portant.	

Paraldéhyde.

Dose %	Résultats.	Observations.
0 35	Mort rapide.	
0 32	Mort 1 h.	
0 30	Mal. 1 h. M. moins d. 15 h.	
0 25	Mort 15 h.	
0 20	Mort 15 h.	
0 18	Malade au bout de 15 h. Vit plus de 48 h.	
0 15	Légèr. malade au bout de 15 h. Vit plus de 48 h.	
0 10	Vit b. port. plus de 48 h.	

II

Voici maintenant le tableau des deux résultats de mort et de survie pour chaque corps :

Corps avec Cl^3.	Dose mortelle en 1 heure.		Dose de survie.
	g.		g.
Acide trichloracétique en sel de NA....	3.75	...	1.250
Chloralamide..........................	1.60	...	0.100
Monochloral-antipyrine....	0.70	...	0.150
Bichloral-antipyrine..................	0.65	...	0.150
Chloralose........................	0.60	...	0.018
Chloral....................	0.50	...	0.100
Chloral, uréthane étylé.............	0.25	...	0.070
Butyl-chloral......................	0.12	...	0.025
Chloral-uréthane..................	0.10	...	0.010
Chloroforme.	0.045	...	0.025
Corps sans Cl^3.			
Chloral-ammonium.................	0.040	...	0.015
Alcool étylique.	4.00	...	2.00
Chlorhydrate de morphine...	2.50	...	0.04
Sulfonal (1)......................	2.00	...	0.12
Bromure de potassium.............	2.00	...	0.22
Ether	0.55	...	0.20
Uréthane.......................	0.50	...	0,38
Paraldéhyde.....................	0.32	...	0.18
Alcool amylique.	0.10	...	0.05
Acétophénone.	0.025	...	0.015
Essence d'absinthe................	0 0005	...	0.00025

(1) Le sulfonal est insoluble et nous n'avons pu obtenir que la mort en 15 heures, comme mort rapide, avec 2 grammes o/o en suspension dans l'eau.

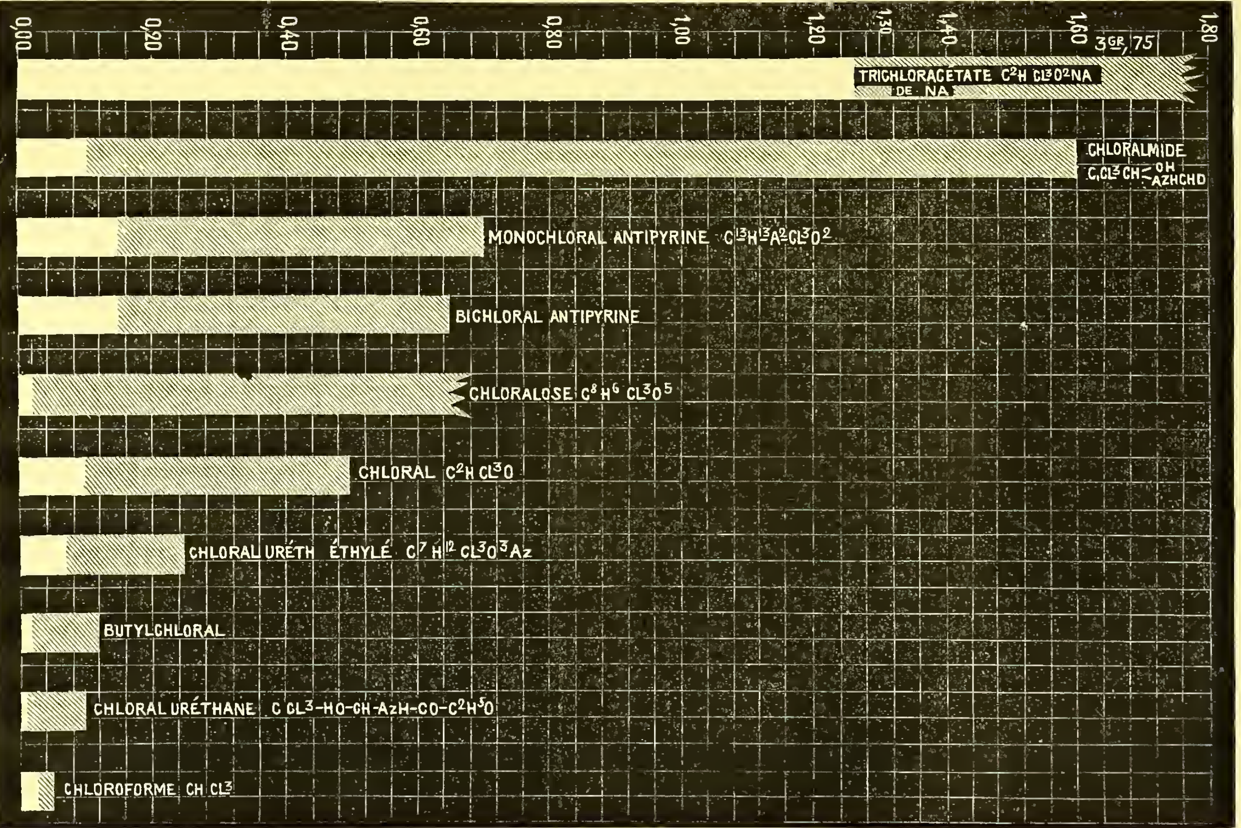
III

Premier graphique. — *Corps renfermant Cl^3. Doses mortelles. Doses de survie.*

Dans nos trois graphiques, chaque division carrée est censée représenter un centimètre carré, le graveur ayant été obligé de réduire le tableau à la justification de l'imprimeur.

La limite des parties blanches et des parties ombrées en diagonales dans chaque colonne, représente la dose maxima de survie de l'hypnotique ; le niveau supérieur terminant la partie ombrée en diagonales, marque la dose mortelle en 1 heure. Donc, le graphique blanc donne la survie, le graphique ombré la toxicité.

En finissant la colonne du trichloracétate de soude par des traits évasés, nous avons voulu indiquer que nous ne pouvions représenter en entier la colonne de toxicité, la dose mortelle en 1 heure atteignant 3 gr. 75. Même artifice pour le chloralose dont nous n'avons pu obtenir la dose mortelle en 1 heure, en arrivant à la limite de la solubilité de ce corps, c'est-à-dire 0 gr. 6 0/0.


0,00
0,20
0,40
0,60
0,80
1,00
1,20
1,30
1,40
1,60
1,80
3 GR, 75
TRICHLORACETATE DE NA C^{2}H CL^{3}O^{2}NA
CHLORALMIDE C,CL^{3}CH<OH AZHCHO
MONOCHLORAL ANTIPYRINE C^{13}H^{13}A^{2}CL^{3}O^{2}
BICHLORAL ANTIPYRINE
CHLORALOSE C^{8}H^{6} CL^{3}O^{5}
CHLORAL C^{2}H CL^{3}O
CHLORAL URÉTH ÉTHYLÉ C^{7} H^{12} CL^{3}O^{3}Az
BUTYLCHLORAL
CHLORAL URÉTHANE C CL3-HO-CH-AzH-CO-C^{2}H^{5}O
CHLOROFORME CH CL^{3}

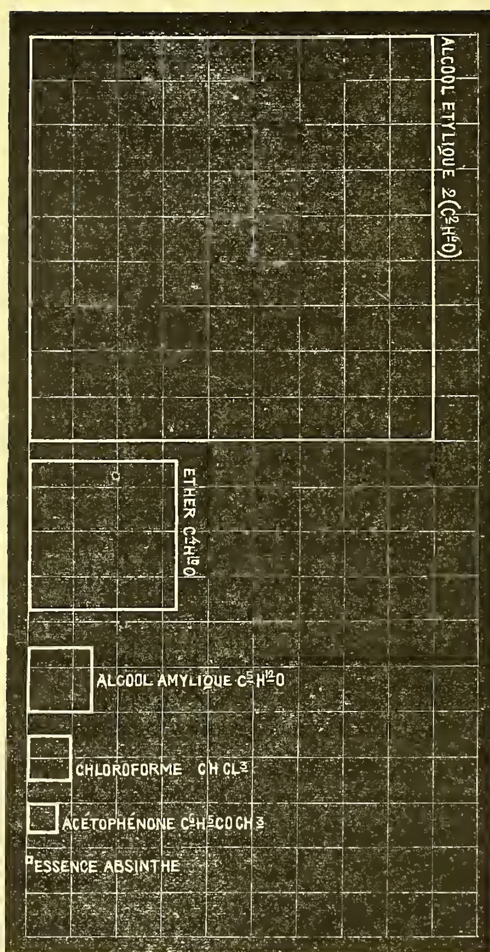
Nous remarquerons que les trois corps les plus toxiques dans ce tableau sont le butylchloral, le chloral-uréthane et le chloroforme. Or, le butylchloral et le chloroforme sont insolubles, et le chloral-uréthane est très peu soluble. Il existe une loi générale montrant que les hypnotiques insolubles ont un coefficient toxique bien plus considérable que les hypnotiques insolubles.

Les doses toxiques des somnifères amènent la mort ou altèrent gravement l'état normal de l'organisme par une action exercée sur les éléments anatomiques et sur les humeurs ; en général, c'est sur la cellule nerveuse qu'ils agissent et sur la cellule nerveuse des centres respiratoires. Or, il semble que la cellule nerveuse se laisse imprégner lentement par certains hypnotiques. Ainsi le chloralamide, dont la limite de toxicité arrive entre 0 gr. 10 et 0 gr. 12 0/0, ne tuera en 1 heure qu'à la dose de 1 gr. 60. Nous voyons ègalement dans le tableau d'ensemble que le chlorhydrate de morphine dont la limite de toxicité se trouve entre 0 gr. 4 et 0 gr. 5 0/0, n'arrive à tuer en 1 heure qu'à la dose énorme de 2 gr. 50 0/0 ; et ainsi pour plusieurs autres de ces corps. Leur molécule dialyse-t-elle lentement et entraînée par la circulation, est-elle longue avant de pénétrer et impressionner la cellule nerveuse ?

Deuxième graphique. — *Toxicité comparée des hypnotiques.*

Il était intéressant de réunir dans un tableau l'alcool étylique, l'alcool amylique et l'essence d'absinthe, nous y avons intercalé l'éther, le chloroforme et l'acétophénone, les deux alcools et l'essence nous servant de terme de comparaison.

Nous avons représenté la toxicité de ces différents corps par un graphique différent du précédent, par un graphique en surface. Nous avons pris la dose toxique de l'essence d'absinthe comme point de départ. Cette dose est de 0 gr. 0005 ; nous avons divisé ce chiffre par 5, ce qui faisait 1, dont la racine carrée est 1, nous avons donc représenté la dose mortelle d'absinthe par un carré ayant 1 millimètre de côté. Pour tous les autres corps, nous avons fait de même en convertissant leur chiffre toxique au dixième de milligramme, chiffre que nous divisions par 5, et dès lors, la racine carrée du résultat représentait le côté du carré à tracer comme pour l'essence d'absinthe. Ainsi l'acétophénone, par exemple, dont la dose mortelle est de 250 dixièmes de milligramme : 250 divisé par 5 donne 50, dont la racine carrée est 7 ; donc, l'acétophénone devait représenter un carré ayant 7 millimètres carrés de coté ; de même pour les autres corps.



Nous sommes frappés de l'extrême toxicité de l'essence d'absinthe et de la rapidité de son action. Il est curieux de constater les deux doses mortelle et de

survie 0,0005 et 0,00025 qui sont très rapprochées, tandis que pour le chlorhydrate de morphine, par exemple, nous avions 2 gr. 50 d'une part, et 0 gr. 04 de l'autre. Remarquons aussi la grande toxicité de l'hypnone, de l'alcool amylique et du chloroforme, qui sont insolubles.

TROISIÈME GRAPHIQUE. — *Toxicité moléculaire.*

Enfin nous avons pris quelques hypnotiques qui ne se ressemblent pas entre eux et nous avons fait un graphique de leur toxicité moléculaire, qui est intéressante, car elle diffère absolument de la toxicité absolue.

Connaissant la toxicité absolue des corps que nous voulions représenter et leur poids moléculaire, nous n'avons eu qu'à diviser la toxicité absolue par le poids moléculaire et nous avons obtenu la toxicité moléculaire en milligrammes molécules. Nous avons pris comme point de départ le chloralose, dont la toxicité moléculaire en milligrammes molécules, était égale à 0 gr. 067. Nous avons divisé les autres chiffres de toxicité moléculaire des autres corps par 0,067 ; 0,067 représentant l'unité.

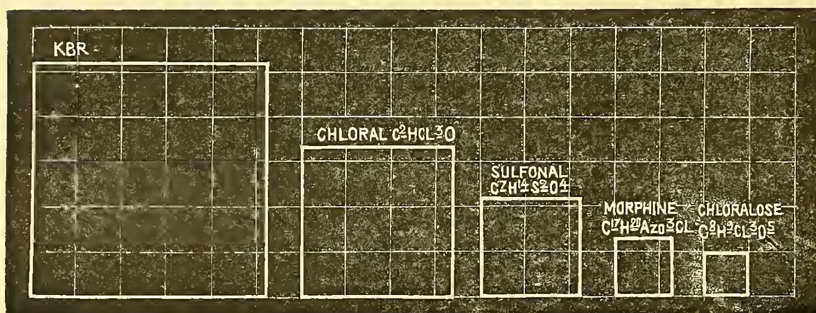
Nous avons obtenu alors le résultat suivant :

Chloralose	1
Morphine	1.84
Sulfonal	4.91
Chloral	11.20
KBR	27.50

Faisant le chloralose égal à 100, on a :

Chloralose	100	$\sqrt{100}$ =	10
Morphine.	184	$\sqrt{184}$ =	13
Sulfonal	491	$\sqrt{491}$ =	22
Chloral.......	1120	$\sqrt{1120}$ =	34
KBR	2750	$\sqrt{2750}$ =	52

Donc 10, 13, 22, 34, 52 représentaient respectivement le nombre de millimètres carrés que le carré représentant chaque corps devait avoir de côté.



Le résultat est intéressant, car nous voyons par ordre de toxicité : chloralose, morphine, sulfonal, chloral, KBR ; alors que la toxicité absolue nous donne l'échelle suivante : chloral, chloralose, KBR, sulfonal et morphine.

Alors si l'on dit par exemple : le bromure de potassium est très peu toxique, on a raison en parlant de la toxicité absolue, mais pour la toxicité moléculaire, cette assertion serait fausse.





CHAPITRE III



VALEUR COMPARÉE DES NOUVEAUX HYPNOTIQUES ET CONCLUSION.



Théoriquement, le médicament hypnotique par excellence serait celui qui donnerait toujours le sommeil calme, réparateur et rapide, suivi d'un réveil complet et facile. L'hypnotique ne devrait agir que sur l'élément insomnie, n'influençant aucunement le système nerveux, le cœur, la respiration, le tube digestif ; en un mot laissant intactes toutes les autres fonctions de l'organisme. Enfin il devrait être analgésique et ne produire ni accoutumance, ni accumulation.

Mais dans la réalité, aucun hypnotique ne remplit, ni ne peut remplir ces multiples conditions, et nous

avons déjà pu voir en étudiant chacun de ces médicaments que tous, avec des avantages plus ou moins grands, inhérents à chacun d'eux, offrent des inconvénients qui varient de forme et d'importance et leur donnent pour ainsi dire une caractéristique.

Nous allons donc passer rapidement en revue les qualités du sommeil et indiquer comment les somnifères que nous avons étudiés y répondent. Prenant ensuite les principaux appareils de l'organisme, nous verrons par quels hypnotiques, ils sont fâcheusement influencés. Les conséquences et les applications thérapeutiques découleront d'elles-mêmes de ces constatations qui donneront comme un tableau synoptique de l'application médicale.

Sommeil. — Nous ne discuterons pas les théories du sommeil : état congestif de l'encéphale ou au contraire état anémique avec diminution de volume du cerveau, car la cause prochaine de ce phénomène est encore l'objet de vives discussions et en réalité nous ne savons rien de positif. Les conditions du sommeil ou causes déterminantes sont assez nettement précisées ; ce sont le décubitus dorsal, la fermeture des paupières, le silence, l'obscurité, nous n'y insisterons pas.

Le sommeil sera donc, si l'on veut, la suspension temporaire de l'activité cérébrale. Quoi qu'il en soit, la nécessité du sommeil est impérieuse et l'absence de sommeil constitue un fait pathologique important.

QUALITÉS DU SOMMEIL

Les hypnotiques employés doivent d'abord et avant tout ne pas nuire. Amener le sommeil au prix d'inconvénients graves serait rendre mauvais service aux malades. Nous avons vu les nombreux cas de mort, signalés par Lépine, qui ont eu pour cause de petites doses longtemps prolongées de sulfonal. Continuer ce médicament après quinze jours, un mois, deux mois, quand il donne des accidents, serait s'exposer aux mêmes catastrophes.

Analgésie. — Un seul hypnotique possède,en réalité, cette grande qualité, c'est la morphine. Elle restera toujours comme le médicament par excellence de la douleur. Dans les douleurs aiguës et passagères aussi bien que dans la souffrance chronique, elle agit rapidement et sûrement. Dans l'asthme en particulier, elle réussit merveilleusement. Calmant la douleur, elle permet le sommeil et l'amène par ses qualités somnifères.

Malgré les cas heureux cités par M. Desnos, la paraldéhyde n'a qu'une prise médiocre contre la douleur, ses insuccès au point de vue analgésique le prouvent bien.

Certes, on a des médicaments puissants contre la douleur comme l'antipyrine, le sulfate de quinine, l'acide salycilique, l'exalgine, mais ce ne sont pas des hypnotiques.

Ils n'agissent pas sur l'élément douleur proprement dit. Ce sont des nervins, modérateurs des centres nerveux sensitifs ; tandis que la morphine agit sur l'élément douleur de quelque nature qu'elle soit. Les corps comme l'antipyrine guérissent une névralgie, ils n'agiront pas dans la douleur d'un furoncle ou dans une névrite, tandis que la morphine abolira la douleur d'une névralgie et aussi celle du furoncle par exemple.

Nous ne parlons pas, bien entendu du chloroforme, de l'éther et des corps qui rentrent dans cette catégorie ; car ils ne comptent ni dans la classe des hypnotiques, ni dans celle des analgésiques ; ce sont des anesthésiques. Or, l'anesthésie c'est la perte de toute sensibilité ; dans cet état le système nerveux ne perçoit plus les excitations extérieures. L'analgésie, elle au contraire, se distingue par la perte de la seule sensibilité à la douleur. Or la morphine agit comme dépresseur de l'irritabilité directe ou reflexe des centres nerveux; elle enlève la sensibilité à la douleur et elle endort, mais la narcose du malade peut toujours être interrompue par des excitations extérieures ; si on lui parle fortement, si on le secoue. Nous connaissons au contraire l'insensibilité absolue à toute excitation du malade chloroformé. Ce sont donc là deux catégories de phénomènes qu'il faut distinguer avec précision, si l'on ne veut tomber dans la confusion. L'anesthésie et l'analgésie sont et doivent être nettement séparées.

Il est nécessaire aussi de mettre dans une classe à part les sédatifs. Les sédatifs comprendront des corps

comme le bromure de potassium, le chloral qui sont des modérateurs reflexes ; ils agissent utilement toutes les fois que le pouvoir reflexe des éléments nerveux est exalté et ils amènent ainsi le sommeil dans des névroses où les autres hypnotiques sont impuissants. Les sédatifs comprennent aussi les antispasmodiques comme le chloroforme et l'éther qui agissent comme anesthésiques à une certaine dose et comme antispasmodiques à une dose plus faible, en inhalations et potions. Employés comme antispasmodiques, ils agissent soit en consolidant l'état de subordination dans laquelle les centres nerveux supérieurs, doivent tenir les centres nerveux inférieurs ; soit en diminuant l'hyperexcitabilité des muscles irritables et des centres nerveux excito-moteurs inférieurs, ils agissent ainsi puissamment sur l'insomnie dans certains cas.

Nous séparons donc nettement la sédation, l'anesthésie et l'analgésie. Au point de vue analgésique nous avons éliminé la paraldéhyde ; nous ferons de même pour le chloral qui ne modère pas la douleur à dose thérapeutique, devient un hypnotique sédatif à dose plus forte, et arrive à être anesthésique à doses toxiques ou très dangereuses.

Nous n'avons à retenir que la morphine comme hypnotique spécifique de la douleur.

Rapidité. — La rapidité du sommeil est obtenue avec tous les hypnotiques, sauf avec le sulfonal. Employé à petite dose, ce médicament peut ne procurer aucun sommeil et à fortes doses même, la narcose se fait attendre souvent trois, quatre ou cinq heures.

Dans certaines circonstances, le chloralose est peu rapide comme effet ; mais cet inconvénient disparaît quand on le donne en cachets. Dans ce cas, la narcose arrive un quart d'heure à une demi-heure après l'ingestion.

Réveil rapide. — Cette qualité manque à plusieurs hypnotiques. Avec l'opium ou la morphine, le réveil est assez désagréable : la bouche est pâteuse, la tête lourde ; les malades accusent un certain malaise, de l'inappétence et de la constipation.

Le réveil du chloral est lent et difficile ; le malade est souvent plongé dans une torpeur désagréable. La langue est souvent saburrale, l'appétit est diminué et la sensation de lourdeur de tête peut durer une partie de la journée.

Si nous nous rappelons ce que nous avons dit au sujet du sulfonal, nous trouvons noté par les observateurs; du réveil avec lourdeur de tête et malaise, de l'anorexie, des nausées, de la lassitude, de la torpeur intellectuelle avec une tendance à dormir pendant la journée suivante (Salvetat). Un seul gramme peut provoquer du malaise et de la lassitude (Moutard-Martin) bien qu'exceptionnellement. Kast a noté des hallucinations au réveil ; Rosin des vertiges et de l'ivresse et Schwalbe de la faiblesse des membres, des vomissements et de la diarrhée. Ces troubles du réveil ne sont certes pas la règle, mais ils sont assez fréquents pour que l'on en tienne très grand compte.

De ce côté, nous trouvons une certaine supériorité dans le chloralose, car presqne toutes les observations

constatent un réveil facile et agréable. Les malades ont les idées nettes et l'esprit reposé comme après le sommeil naturel, ils accusent même souvent une sensation de bien-être particulier.

Action sur le cœur. — Sous l'influence de la morphine à petite dose, le cœur est accéléré, le nombre des battements peut doubler ; si la dose est assez forte, la période d'accélération est suivie bientôt d'une période de ralentissement des battements. Ce médicament agit directement sur le système nerveux du cœur, ce qui explique la coïncidence des ralentissements des battements cardiaques et l'abaissement de la pression sanguine chez les animaux morphinisés. La morphine produit une dilatation vasculaire due à une diminution de l'activité des vaso-moteurs ; la pression est diminuée dans les artères et augmentée dans les veines.

On ne peut pas dire que la morphine soit contre-indiquée dans les cardiopathies, puisque le cœur est un des organes qui résiste le mieux à l'action de la morphine, si bien qu'il ne peut être tué par elle qu'à des doses élevées et longtemps après la mort de tout le système nerveux central. Mais ce médicament est contre-indiqué dans les états congestifs du système nerveux, puisqu'en définitive, il abaisse la pression sanguine, phénomène consécutif à la dilatation des vaisseaux périphériques par affaiblissement du centre vaso-moteur.

Quant au bromure de potassium et au chloral, leur action dépressive sur le cœur est incontestable et constitue leur plus grand inconvénient.

Chez l'homme et les animaux supérieurs, le bromure de potassium est un débilitant du cœur. Il provoque un affaiblissement de son activité, un ralentissement de ses contractions et un abaissement de la pression sanguine. A la dose de 5 grammes, l'affaiblissement de l'activité cardiaque peut être telle, que la cessation du médicament puisse devenir nécessaire.

Les modifications de la circulation sont à leur maximum au bout de deux à six heures après l'ingestion. Le contact d'une solution de KBr détruit l'irritabilité du cœur chez la grenouille. L'injection sous-cutanée d'une dose non mortelle de KBr produit le ralentissement du cœur chez les animaux. L'injection intra-veineuse de 1 à 2 grammes de KBr chez le chien détermine une mort instantanée par arrêt du cœür. Le bromure exerce donc une action paralysante sur le système nerveux central, puis sur les nerfs et les muscles, et il tue par arrêt du muscle cardiaque.

En tant que sel de potassium, le bromure est un modérateur du cœur; il agit de plus comme tous les bromures, sur les centres nerveux et produit de l'anémie cérébrale et de l'hypnose, ainsi qu'une diminution de la réflectivité médullaire. Ces effets combinés déterminent un ralentissement de la circulation et, dans certains cas pathologiques, une régularisation des contractions cardiaques.

Les effets physiologiques permettent aisément de comprendre les résultats thérapeutiques qu'on en peut

obtenir dans la médication des troubles nerveux du cœur. Le bromure de potassium est particulièrement indiqué en cas d'excitation du cœur et de la circulation, lorsqu'il existe de l'arythmie, des palpitations et une forte impulsion du cœur, qu'il y ait ou non lésion valvulaire. Il combat utilement l'insomnie fréquente dans ces circonstances et modère la dyspnée dans une certaine mesure. Mais il est absolument contre-indiqué dans l'asystolie, lorsque les malades sont déprimés et la contraction cardiaque affaiblie.

Sous l'influence du chloral, la circulation momentanément excitée, s'affaiblit peu à peu ; et à dose toxique chez les animaux, le cœur s'arrête en diastole, après la respiration, l'arrêt est brusque ou progressif. La pression sanguine est légèrement et passagèrement augmentée par les faibles doses de chloral ; les doses moyennes ou élevées l'abaissent. Le chloral a donc sur le cœur une action dépressive qui se traduit chez l'homme par la mollesse du pouls ; c'est un poison cardiaque à haute dose. A haute dose également, les vaso-moteurs sont paralysés, les petits vaisseaux dilatés et le débit du sang à la périphérie augmenté qui peut arriver à la congestion des organes.

L'action dépressive sur le cœur du chloral le contre-indique formellement dans l'asystolie et l'adynamie cardiaque. Dans les lesions valvulaires assez bien supportées, on peut donner le chloral à la rigueur, mais à très faible dose et en surveillant attentivement les effets.

A peu de chose près, la chloralamide a les mêmes

inconvénients cardiaques que le chloral. Enfin, le monochloral et le bichloral antipyrine doivent être également proscrits chez les cardiaques, surtout quand ceux-ci sont atteints de troubles de compensation, ces deux médicaments augmentent, en effet, la stase sanguine.

Les autres hypnotiques peuvent être donnés dans les cardiopathies. Mais il en est un qui offre des qualités précieuses qui doivent le faire préférer dans ces affections ; c'est le chloralose. Ce somnifère n'est pas nuisible comme les uns, indifférent comme les autres vis-à-vis du cœur ; il a, au contraire, une action sur cet organe, et une action régulatrice. Il se dégage, en effet, ceci des observations prises chez les cardiaques ; c'est qu'après le sommeil chloralosique, le cœur se reléve, les battements du cœur augmentent de force et se régularisent, la pression se relève. Le chloralose réussira donc admirablement chez les cardiaques, et nous le dirons plus bas chez les malades atteints du côté du tube digestif.

Action sur le sang. — Le sulfonal et la paraldéhyde ont une action toxique sur les globules sanguins.

Bien que Kast n'ait pas constaté cette influence en ce qui touche le sulfonal, Hénocque a trouvé chez les cobayes le sang chargé d'oxyhémoglobine, si bien que le sang veineux était rutilant, et ils succomberaient, dit-il, par suite du phénomène connu sous le nom d'arrêt des échanges.

M. Quinquaud regarde comme constant l'apparition dé la méthémoglobine dans le sang sous l'influence de

la paraldéhyde. M. Hayem, qui aboutit à des conclusions contraires, déclare cependant que l'action spéciale du nitrite de sodium sur le sang n'est aucunement empêchée par l'absorption de la paraldéhyde qui, au contraire, favorise et accélère, dans ces conditions, la transformation de l'hémoglobine en méthémoglobine. Nous devons donc admettre que ces deux hypnotiques présentent des inconvénients au point de vue de leur action sur le sang.

Action sur le tube digestif. — Avec la morphine, le chloral, le chloralamide, le bromure de potassium, le sulfonal, et dans certaines conditions avec la paraldéhyde, nous observons des troubles du côté du tube digestif.

La morphine provoque de la sécheresse de la bouche. A dose un peu élevée, elle occasionne des nausées et des vomissements, accidents surtout fréquents chez les femmes et chez les femmes nerveuses. A cette excitation des nerfs sensitifs de l'estomac, succède une paralysie d'où résulte la perte de l'appétit. La morphine constipe ; et, même à faible dose, nous avons vu, à propos du réveil, qu'elle laisse après elle de l'inappétence ; la bouche est pâteuse et les malades éprouvent un certain malaise.

Le chloral possède un goût âcre et fade, peu persistant, qui chez certaines personnes empêchent absolument l'absorption. Les solutions concentrées irritent les voies digestives et provoquent des nausées et des vomissements. Les solutions diluées sont mieux supportées mais occasionnent souvent encore un état ca-

tarrhal et inflammatoires des voies digestives. Chez certains malades dont l'estomac doit être ménagé, on ne peut donner le chloral que par la voie rectale.

Le chloralamide possède à peu près les mêmes inconvénients que le chloral au point de vue du tube digestif; il a donné lieu chez plusieurs malades à des douleurs gastralgiques. Nous en dirons autant du monochloral et du bi-chloral-antipyrine.

A dose massive, le bromure de potassium provoque dans la bouche et la gorge une sensation de cuisson qui devient très pénible chez les sujets atteints d'une inflammation de ces parties; en solution très concentrée le bromure pourrait même donner lieu à des ulcérations stomacales. Ce médicament donne lieu, dans l'estomac, à une sensation de chaleur cuisante, à des renvois. parfois même à des vomissements et à de la diarrhée. C'est pour pallier son action irritative qu'on l'ordonne au commencement ou à la fin des repas.

Bien qu'avec le sulfonal les troubles fonctionnels de l'appareil digestif ne soient pas la règle, pourtant on observe très souvent des nausées, des vomissements, de la diarrhée, de la constipation ; cette dernière augmentant les dangers de l'accumulation.

Quant à la paraldéhyde, si la préparation n'est pas bien choisie, les doses non suffisamment fractionnées et si on ne la dilue pas suffisamment, le malade manifestera une très grande répugnance et même refusera de prsndre le médicament, dont le goût désagréable produira en même temps l'intolérance du tube digestif. Chez certatns malades, malgré tous les artifices de for-

mules, l'estomac refuse le médicament et nous avons vu que M. Desnos a noté une fois des crampes d'estomac et des vomissements.

L'uréthane enfin est sans action sur l'appareil digestif ; cependant à la longue elle produit une irritation de l'estomac.

Au point de vue de l'estomac et du tube digestif, nous insisterons aussi sur les avantages du chloralose. Nous venons de voir tous les principaux hypnotiques produire des troubles du côté de l'appareil digestif ; le chloralose, au contraire, pourra être donné impunément, même chez les malades d'une susceptibilité remarquable de l'estomac. Dans toutes les observations, de même que nous avons vu sa supériorité au point de vue du cœur, nous ne notons jamais de troubles digestifs et nous voyons au contraire le médicament réussir à merveille chez les sujets dont l'appareil digestif est atteint. Rappelons seulement, pour fixer l'esprit, cette observation de M. Langlois, dans laquelle la malade ne pouvait même pas supporter 20 centigrammes d'iodure sous quelque forme qu'elle le prît ou si dilué qu'il fût ; le chloralose ne donna aucun trouble.

Action sur l'appareil respiratoire. — Le chloral et le chloralamide ralentissent la respiration qui devient irrégulière, superficielle et saccadée à doses très fortes. Leur emploi doit donc être surveillé chez les pulmonaires et surtout chez les cardio-pulmonaires.

Avec la paraldéhyde, les mouvements respiratoires subissent un ralentissement graduel et diminuent d'amplitude.

La morphine est un puissant eupnéique toutes les fois que la dyspnée s'accompagne d'anémie cérébrale. Elle a une action spéciale calmante sur l'innervation respiratoire. Sous son influence, les mouvements respiratoires deviennent plus amples et plus lents, le soulagement est presque immédiat. Elle réussit dans les dyspnées névrosiques, si rien dans les poumons ne s'oppose à l'artérialisation du sang. Inversement la morphine ne doit pas être conseillée, lorsque la dyspnée dépend d'une difficulté de l'artérialisation du sang au sein même du poumon. Elle constitue le meilleur et le plus rapide moyen à opposer à la dyspnée paroxystique de l'asthme, mais le succès est moins sûr si l'accès d'asthme est sous la dépendance d'une lésion mitrale. La dyspnée des phtisiques, en particulier les accès de suffocation des derniers jours, ainsi que le pneumothorax des tuberculeux sont calmés par la morphine ; il en est de même pour les accès dyspnéiques de l'urémie ; et son indication est très précise dans la dyspnée liée à l'existence d'une lésion de l'orifice aortique. Elle sera contre-indiquée au contraire dans les dyspnées qui s'accompagnent de stase cérébrale prononcée. Chez tous les dyspnéiques, il faudra toujours commencer les injections de morphine à la faible dose de 5 milligrammes, en raison de leur susceptibilité spéciale.

L'élimination de la paraldéhyde par les poumons est un grand inconvénient pour les malades et pour l'entourage, car son odeur, qui rappelle l'haleine des ivrognes, est pénétrante et tenace.

Action sur le système nerveux. — La morphine pro-

duit quelquefois, chez certaines personnes qui semblent prédisposées, de l'excitation au lieu de sommeil ; cette excitation serait allée rarement jusqu'au délire.

Nous nous rappelons les nombreuses observations de mort par le sulfonal, rapportées par le professeur Lépine. Elles sont à retenir soigneusement; car c'est, croyons-nous le seul hypnotique qui soit aussi toxique pour le système nerveux, lorsqu'il est donné continuellement, longtemps et à petite dose.

Le chloralose offre de réels inconvénients chez les gens prédisposés. Dans les insomnies nerveuses ou névropathiques, il est rare qu'il réussisse ; et, d'autre part, nous connaissons l'opinion du professeur Marigliano qui croit le chloralose capable de provoquer des phénomènes nerveux chez les névropathes en puissance ou qui n'avaient pas jusque-là de symptômes d'attaques ou de convulsions. Une des observations du service de M. Gaucher semble confirmer cette opinion. Cette propriété du chloralose de provoquer les attaques nerveuses serait intéressante à étudier particulièrement : il pourrait y avoir là un moyen commode de déceler les névroses latentes.

La codéine peu soporifique lorsqu'elle est pure rendra pourtant de grands services chez les enfants sous la forme de sirop, elle donnera un sommeil facile sans danger d'intoxication. Chez l'adulte, la narcose ne se produirait qu'avec des doses assez élevées de 20, 30 et 40 centigrammes et pourrait s'accompagner au réveil d'excitation de l'excitabilité reflexe de la moelle épi-

nière se traduisant par des tremblements intenses et persistants.

Chez les individus sains, tous les hypnotiques réussiront dans l'insomnie; mais dans les insomnies hystériques, ils seront presque tous infidèles; mais parmi eux la morphine et la chloralose seront mauvais, tandis que les hypnotiques sédatifs de la moelle et du cerveau, comme le chloral et le bromure de potassium, réussiront. Ces sédaiifs réussiront également dans les affections médullaires comme l'éclampsie, le tétanos, la chorée, etc., tandis que la morphine et la chloralose non seulement échoueront mais seront même mauvais.

Accoutumance. — Tous les hypnotiques donnent lieu à l'accoutumance, mais à des degrés divers.

Le sulfonal semble avoir une accoutumance assez faible. Il y a le cas du banquier alcoolique de Steiner prenant du sulfonal pendant six mois, à la même dose, sans cesser de bénéficier des propriétés somnifères du médicament.

La majorité des auteurs prétendent que la paraldéhyde crée une accoutumance rapide, mais il y a des exceptions, puisque M. Dujardin-Beaumetz a vu des malades pendant des mois et même une année les mêmes effets avec les mêmes doses.

Les deux hypnotiques qui offrent le plus de danger au point de vue de l'accoutumance sont le chloral et la morphine.

Dans le cas d'insomnie chronique, les malades qui font un usage habituel du chloral, arrivent facilement au chloralisme, c'est-à-dire que les sujets augmentent

peu à peu les doses pour pouvoir arriver à l'effet désiré, et il survient un affaiblissement considérable de la mémoire et des facultés intellectuelles. Supprime-t-on le médicament, on voit survenir l'agitation et même le délire.

Mais l'accoutumance devient tout à fait redoutable avec la morphine. C'est le morphinisme où l'on voit les malades augmenter chaque jour les doses du poison, si bien qu'ils arrivent à absorber par la voie hypodermique 0 gr. 80, 1 gr., plusieurs grammes par jour. Le morphinisme se traduit dans l'ordre chronologique par le besoin impérieux de la morphine, par des troubles digestifs, par des désordres nerveux, par des troubles de la nutrition et par la cessation des fonctions génitales. Enfin, l'albumine paraît dans les urines accompagnant souvent une lésion rénale qui aboutit au brightisme. Vient-on à cesser brusquement la morphine, l'agitation devient extrême et on observe des accès qui ressemblent au delirium tremens. La morphinomanie est créée.

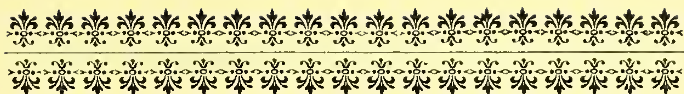
La morphine est un médicament précieux, mais il faut se garder d'encourager la pratique des injections de cet hypnotique, qui ne devraient être pratiquées que par le médecin lui-même.

Accumulation. — Le sulfonal seul peut être incriminé à ce point de vue. D'autres hypnotiques, en effet, comme le chloral et le chloralose, peuvent donner lieu à des effets prolongés, c'est-à-dire que le malade bénéficie le lendemain encore du repos et du sommeil

qu'il avait goûté la nuit précédente, mais ceci est plutôt une qualité.

Le sulfonal au contraire s'élimine lentement et est très difficilement soluble, de telle sorte que si l'on prend plusieurs prises successives, le sommeil vient de plus en plus rapidement après chaque prise. Une partie du médicament peut s'emmagasiner dans l'intestin et à un moment donné on observe ces commencements d'intoxications graves que nous avons signalées.





CONCLUSION



L'opium et la morphine seront les remèdes souverains dans les cas d'insomnie due à la douleur, ils ne peuvent être remplacés par aucun autre hypnotique. On aura toujours l'attention éveillée sur la possibilité de l'accoutumance et les dangers possibles du morphinisme et de la morphinomanie. Il ne faudra pas compter sur eux dans l'insomnie nerveuse liées soit au surmenage cérébral, soit aux névroses.

Le chloral n'est pas analgésique, mais c'est un hypnotique très sûr dans les insomnies nerveuses, dans l'agitation maniaque, dans l'agitation des blessés, dans l'insomnie alcoolique. Il sera contre-indiqué dans les gastrites, les dyspepsies à forme irritative, les ulcères de l'estomac et, en général, dans toute affection du tube digestif. Il faudra s'en abstenir soigneusement dans les myocardites, dans les lésions valvulaires, surtout dans celles de l'orifice aortique.

Ce que nous venons de dire du chloral s'applique au chloralamide, mais avec cette réserve qu'il est infé-

rieur au chloral. Le monochloral et le bichloralantipyrine rentrent dans la même classe, mais ils rendront moins de services que les hypnotiques de la série chloralique, y compris le chloralamide.

Le chloralose sera un hypnotique sûr et fidèle dans l'insomnie simple en général. Mais il faut retenir qu'il réussira à merveille chez les cardiopathes dont il régularise les battements du cœur et élève la pression artérielle. De même dans les affections du tube digestif, lorsqu'il est souvent si difficile de trouver un hypnotique qui n'irrite pas l'intestin ou l'estomac, et qui ne soit pas rejeté par les vomissements, on aura avec le chloralose un médicament qui s'absorbera facilement en cachets, sera toujours supporté par les voies digestives et laissera intact l'appétit. Dans les insomnies nerveuses, il échouera le plus souvent et il faudra s'en abstenir dans les insomnies des hystériques, épileptiques, etc., il pourrait rappeler les attaques.

Quant au sulfonal, on obtiendra des résultats réellement remarquables dans l'insomnie de cause nerveuse et chez les aliénés. L'insipidité du médicament est une ressource précieuse pour le faire accepter sans difficulté par ceux-ci. On surveillera de près l'accumulation et on cessera l'administration dès les premiers signes d'intoxication. On n'oubliera pas les dangers du sulfonal dans l'usage prolongé même à petites doses.

La paraldéhyde et l'hydrate d'amylène peuvent être donnés sans inconvénient aux cardiaques et aux malades affaiblis. ils peuvent donc être prescrits dans le cas où le chloral est contre-indiqué. Ils pourront réus-

sir dans les névroses. Enfin la paraldéhyde se montrera souvent utile dans les cas de dyspnée, de toux spasmodique, d'agitation due à l'aliénation mentale, dans le tétanos, la morphinomanie, le delirium tremens, l'éclampsie. Essayée à temps, elle devra être prescrite à doses fractionnées et continuées au delà de 5 grammes dans l'empoisonnement par la strychnine. Mais en général la paraldéhyde et l'hydrate d'amylène agiront moins sûrement que le chloral.

L'hypnone pourra combattre l'insomnie nerveuse, les insomnies alcooliques et celle produite par les travaux intellectuels. Mais il est inutile de continuer le médicament s'il n'a pas produit le sommeil ; en définitive le médecin ne peut compter sur lui.

L'innocuité de l'uréthane pourrait lui faire rendre de grands services dans la médecine infantile ; 20 centigrammes réussissent chez un enfant de deux mois. Il aurait de bons effets dans les affections de l'aorte et du cœur. Cet hypnotique réussit particulièrement bien dans l'insomnie nerveuse et calme efficacement la toux des phtisiques.

L'ural et le somnal sont bien inférieurs à l'uréthane, et le somnal a une valeur hypnotique très discutée.

Le méthylal réussit en général dans la période d'état des folies simples, dans l'insomnie liée à la démence simple, à la démence par athéromasie et à la démence paralytique. Mais il est odorant et se trouve être certainement inférieur au sulfonal.

L'éther et le chloroforme ne devront pas être oubliés. Soit en potion, soit en inhalations, ils rendront de

grands services. Ils combattront avec succès les spasmes, les états nerveux vagues s'accompagnant de sensation d'oppression, de malaise général avec perte du sommeil ; en faisant disparaître ces symptômes, ils permettront le sommeil.

Le sirop de codéine enfin sera précieux chez les enfants qui l'acceptent facilement et obtiennent avec cet hypnotique un sommeil facile et un réveil agréable.

En résumé, sans négliger aucun des nombreux médicaments hypnotiques, introduits dans la thérapeutique, et qui, dans des circonstances spéciales, peuvent avoir des effets très utiles, il ne reste en définitive que cinq hypnotiques, la morphine, le bromure de potassium, le chloral, le chloralose et la paraldéhyde. Avec ces cinq somnifères, le médecin pourra remplir toutes les indications thérapeutiques qu'il rencontrera.

La morphine aura comme avantages sur les autres : 1° La facilité des injections hypodermiques ; cette voie d'absorption ne présentant aucun inconvénient; 2° L'analgésie; 3° Son action spéciale incomparable sur l'innervation respiratoire. Elle a comme inconvénients graves : 1° L'action sur le tube digestif et le réveil incomplet, 2° La possibilité de l'accoutumance.

Les avantages du chloral sont : 1° Il est plus fidèle que les autres ; 2° Il est sédatif en même temps qu'hypnotique. Il a comme inconvénients : 1° D'être mal supporté par l'estomac; 2° Par le cœur.

Les avantages du chloralose sont : 1° Le réveil facile sans céphalalgie; 2° Aucune action nuisible sur l'esto-

mac ; 3° Il relève la pression sanguine. Il a comme inconvénients : 1° De réveiller les états hystériques ou névropathiques. Il est contre-indiqué dans toute surexcitation pathologique du système nerveux liée à une névrose ou à une intoxication.

Les avantages de la paraldéhyde sont : 1° D'être fidèle sans accumulation ; 2° D'être facilement maniable. Elle a en somme les mêmes avantages et les mêmes inconvénients que le chloral et dans l'ensemble elle lui est inférieure.

Le bromure de potassium a comme avantages : 1° D'être un puissant sédatif du système nerveux médullaire ; 2° D'avoir une action spécifique favorable dans beaucoup de névroses. Il a comme inconvénient : 1° D'être mal toléré quand il est administré à dose hypnotique ; 2° D'avoir une action défavorable sur le cœur et l'estomac.





TABLE DES MATIÈRES



Paris. — Imp. de la Faculté de Médecine, Henri Jouve, 15, rue Racine

